Aus der Abteilung für Neurologie
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. D. Janz)

ZUR ANTIEPILEPTISCHEN WIRKUNG VON PROGABID: EINE DOPPELBLINDSTUDIE AN 19 PATIENTEN MIT PHARMAKORESISTENTEN FOKALEN ANFÄLLEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claus Utech
Berlin
19 95

Aus der Abteilung für Neurologie
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. D. Janz)

ZUR ANTIEPILEPTISCHEN WIRKUNG VON PROGABID: EINE DOPPELBLINDSTUDIE AN 19 PATIENTEN MIT PHARMAKORESISTENTEN FOKALEN ANFÄLLEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claus Utech
Berlin

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Dieter Schmidt

Korreferent: Prof. Dr. med. Hansfried Helmchen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 12.11.1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	STAND DER FORSCHUNG	3
2.1	Therapie von komplexen fokalen Anfällen mit traditionellen Antiepileptika	3
2.1.1	Definition von Epilepsien	3
2.1.2	Definition von fokalen Anfällen	3
2.1.3	Definition von Pharmakoresistenz	3
2.1.4	Klinische Wirkung der Zugabe von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin bei Epilepsien mit Grand mal oder komplexen fokalen Anfällen	4
	a) Zahl der Anfälle	4
	b) Unerwünschte Wirkungen	8
2.2	Experimentelle und klinische Hinweise auf eine Störung des GABA-ergen Systems bei Epilepsien	20
2.2.1	Tierexperimenteller Teil	20
	a) Auslösung von Anfällen durch Dysfunktion der GABA-Synapsen	20
	b) Methoden der Erhöhung der GABA-vermittelten Hemmung	21
	c) Tierexperimentelle Ergebnisse der Prüfung der Verbindungen, die die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen	25
	d) Einschätzung der GABA-Rezeptoragonisten als mögliches Antiepileptikum in Hinsicht auf ihre unerwünschten Wirkungen im Tierversuch	30
2.2.2	Klinischer Teil	31
	a) Liquoruntersuchungen	31
	b) Hirngewebeuntersuchungen	33
	c) Weitere klinische Hinweise und Behandlungsergebnisse einiger Medikamente	34
2.3	Ergebnisse der Progabidtherapie	37
2.3.1	Nicht-kontrollierte Studien	37
2.3.2	Kontrollierte Studien	38

		Seite
3.	FRAGEN DER UNTERSUCHUNG	47
4.	PATIENTEN UND METHODIK	48
4.1	Auswahl der Patienten	49
4.2	Datenerfassung	51
4.3	Klinische Daten der Patienten und Ablauf der Untersuchung	56
4.4	Bestimmung der Plasmakonzentrationen	60
4.5	Statistische Auswertung	60
5.	ERGEBNISSE	61
5.1	Antiepileptische Wirkung von Progabid	61
5.1.1	Zahl der Anfälle	61
5.1.2	Toleranzentwicklung	68
5.1.3	Umfassende klinische Einschätzung	68
5.1.4	Elektroenzephalographische Untersuchung	68
5.2	Plasmakonzentrationen von Progabid und SL 75102	70
5.3	Plasmakonzentrationen der Basismedikamente	74
5.3.1	Verhältnis der Plasmakonzentration der Basismedikation unter Progabid zur Änderung der Anfallsfrequenz	82
5.4	Basismedikation und Anfallsfrequenz unter Progabid	84
5.5	Unerwünschte Wirkungen	85
5.6	Laboruntersuchungen	89
6.	DISKUSSION	93
6.1	Antiepileptische Wirkung von Progabid	93
6.2	Unerwünschte Wirkungen von Progabid	96
6.3	Stellenwert von Progabid in der medikamentösen Therapie von Patienten mit fokalen Anfällen	96
7.	ZUSAMMENFASSUNG	97
8.	LITERATUR	99

1. EINLEITUNG

Die experimentelle Auslösung von epileptischen Anfällen in Tiermodellen der Epilepsie durch eine Dysfunktion der GABA-Synapsen (45, 50, 61, 63, 64, 70, 87, 89, 91, 101) sowie die Aufhebung dieser Krampfanfälle durch Verbindungen, die die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen (2, 3, 9, 21, 22, 27, 31, 40, 41, 51, 53, 55, 57, 74, 80, 86) lassen auf eine Störung des GABA-ergen Systems bei Epilepsien schließen.

Klinische Hinweise wie erniedrigte GABA-Konzentrationen in der Liquorflüssigkeit von Epilepsiepatienten (19, 99, 100) und eine beeinträchtigte GABA-erge Neuronenübertragung in dem epileptogenen Hirngewebe einiger operierter Patienten mit komplexen fokalen Anfällen (40) unterstützen diese Hypothese.

Der GABA-Agonist Progabid (alpha-(chloro-4-phenyl)fluoro-5-hydroxy-2-benziledene-amino-4-butyramid) zeigte eine breite antiepileptische Wirkung in Tiermodellen (40, 41) und erwies sich auch in 3 retrospektiven Studien an Epilepsiepatienten mit komplexen fokalen Anfällen und primär generalisierten Anfällen als wirksam (4, 59).

Die Ergebnisse von 5 neueren plazebokontrollierten Doppelblindstudien waren uneinheitlich. Zwei Untersuchungen zeigten eine statistisch signifikante Besserung der fokalen Anfälle (42, 44) unter der Zugabe von Progabid, während drei Untersuchungen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen (16, 33, 96). Die Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse mögen in der den Studien vorangegangenen Behandlung und/oder der unterschiedlichen Schwere der Epilepsien liegen.

Es kann erwartet werden, daß bei Patienten, deren Epilepsie auf eine vorangegangene antiepileptische Therapie in hohen Dosen schon nicht ansprach, ein neues Medikament sich als we-

niger wirksam erweist, als bei nicht so konsequent hoch vorbehandelten Patienten (77).

Das Ziel der vorliegenden plazebokontrollierten Doppelblindstudie ist, die Wirksamkeit der Zugabe von Progabid an 19 Patienten mit fokalen Anfällen zu untersuchen, die unter der vorangegangenen hochdosierten Therapie mit Standardantiepileptika nicht anfallsfrei wurden, um auf diese Weise den klinischen Stellenwert der Zugabe von Progabid bei schwerbehandelbaren Epilepsien des Erwachsenenalters zu bestimmen.

2. STAND DER FORSCHUNG

2.1 Therapie von komplexen fokalen (psychomotorischen) Anfällen mit traditionellen Antiepileptika

2.1.1 Definition von Epilepsien

Epilepsien sind Erkrankungen, die pathophysiologisch durch hypersynchrone Aktivität von Neuronen gekennzeichnet sind, die repetitiv auftreten und wiederholt zu klinischen Anfällen führen.

2.1.2 Definition von fokalen Anfällen

Unter fokalen Anfällen werden kleine und große Anfälle verstanden, die fokal eingeleitet werden oder elektronenzephalographisch seitendifferente nicht-generalisierte Potentiale zeigen, die auf eine umschriebene neuronale Aktivität einer oder beider Hemisphären hinweisen.
Hierbei handelt es sich im einzelnen um fokal eingeleitete, d.h. sekundär generalisierte Grand mal oder um einfache fokale Anfälle wie Jackson- oder Adversivanfälle oder komplexe fokale (psychomotorische) Anfälle (75).

2.1.3 Definition von Pharmakoresistenz

Eine Pharmakoresistenz liegt vor, wenn unerwünschte Medikamentenwirkungen die Dosissteigerung eines Antiepileptikum verbieten, aber eine Anfallsfreiheit noch nicht erreicht worden ist (76).

2.1.4 Klinische Wirkung der Zugabe von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin bei Epilepsien mit Grand mal oder komplexen fokalen Anfällen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der klinischen Wirkung der Zugabe eines GABA-Agonisten. Um die Resultate dieser Untersuchung einordnen zu können, ist es notwendig, sich zu fragen, welche Wirkung die Zugabe eines zweiten Antiepileptikum bei Patienten mit psychomotorischen Anfällen hat, die - wie unsere Patienten - bei hochdosierter alleiniger Gabe eines Standardmedikamentes nicht anfallsfrei geworden sind. Im folgenden werden daher die Ergebnisse klinischer Untersuchungen referiert, die sich mit der Wirkung von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin als zweitem Medikament bei Epilepsien mit psychomotorischen Anfällen beschäftigen.

a) Zahl der Anfälle

Shorvon und Reynolds bewerteten 1977 in einer retrospektiven Untersuchung an 50 erwachsenen Patienten, die primäre Grand mal (n = 26), einfache fokale Anfälle (n = 2) und komplexe fokale Anfälle (n = 22), zum Teil mit sekundärer Generalisierung (n = 8), aufwiesen, die Zugabe eines zweiten Antiepileptikum. Die Patienten waren vorher mit Kombinationen von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin, am häufigsten mit der Medikamentenkombination Phenytoin/Phenobarbital (n = 24) und Phenytoin/Primidon (n = 19) behandelt worden. Bei 16 der in der Studie verbliebenen 44 Patienten (36 %) reduzierte die Zugabe des zweiten Medikamentes die Anfallsfrequenz um 50 % oder mehr. Für 13 dieser 16 Patienten lagen regelmäßige Plasmakonzentrationsmessungen vor, und es zeigte sich, daß in 12 Fällen die Anfallsreduktion mit der optimalen Plasmakonzentration mindestens eines Antiepileptikum verbunden war.
Hieraus zogen die Autoren den Schluß, daß eine Besserung der Anfälle offenbar eher mit der Höhe der Plasmakonzentration eines der Antiepileptika korrelierte als mit der Anzahl der Medikamente (82).

In einer prospektiven Arbeit konnten Shorvon und Mitarbeiter 1980 bei 11 Patienten, die unter der Therapie mit Phenytoin und Carbamazepin in therapeutischen Plasmakonzentrationen (Carbamazepin 4 - 8 µg/ml, Phenytoin 10 - 20 µg/ml) nicht anfallsfrei wurden, keine Verbesserung der Anfallsfrequenz durch die Zugabe eines zweiten Medikamentes beobachten (83).

Cereghino und Mitarbeiter untersuchten 1975 in einer prospektiven Doppelblindstudie die antiepileptische Wirkung der Zugabe von Carbamazepin zu Phenobarbital oder Phenytoin oder zu beiden Medikamenten. 41 erwachsene institutionalisierte Patienten, die unter der vorangegangenen Therapie mit Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Ethosuximid, meist in Kombination von 3 Antiepileptika, deren Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich lagen, nicht anfallsfrei wurden, nahmen an der Studie teil. Die Patienten hatten primäre Grand mal (n = 4) und komplexe fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (n = 37). Anstelle ihrer Standardmedikation erhielten die Patienten für jeweils 21 Tage die Medikamentenkombination in täglichen Dosen von

(1) Carbamazepin (1200 mg) und Phenytoin (300 mg)
(2) Carbamazepin (1200 mg) und Phenobarbital (300 mg)
(3) Phenytoin (300 mg) und Phenobarbital (300 mg)
(4) Carbamazepin (1200 mg), Phenytoin (300 mg) und Phenobarbital (300 mg).

Dabei führte keine Medikamentenkombination zur Anfallsfreiheit. Die Kombination von Carbamazepin/Phenytoin/Phenobarbital zeigte signifikant weniger Anfälle als alle anderen Behandlungskombinationen und wies auch als einzige Medikamentenkombination im Vergleich zu zwei 6monatigen Zeiträumen vor der Studie signifikant weniger Anfälle auf (10).

Livingston und Mitarbeiter konnten 1956 für die Zugabe von Primidon an insgesamt 23 Patienten mit komplexen fokalen Anfällen, die nur teilweise oder gar nicht auf die vorangegangene antikonvulsive Therapie mit maximalen Antiepileptikadosen ansprachen, keine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz nachweisen (38).

Kutt und Mitarbeiter untersuchten 1977 die Zugabe von Carbamazepin an 23 Patienten, die Phenytoin, Phenobarbital und/oder Primidon in hohen, fast toxischen Dosen erhielten und begleitende hohe Plasmakonzentrationen der Medikamente aufwiesen. Die Patienten hatten primäre Grand mal (n = 3) und komplexe fokale Anfälle (n = 20), teilweise mit sekundärer Generalisierung (n = 12). Zusätzlich zur möglichst unveränderten Standardmedikation erhielten die Patienten für jeweils 3 Monate bis zu 1200 mg Carbamazepin oder Plazebo. Die Vergabe des Medikamentes erfolgte randomisiert und doppelt blind. Eine Anfallsfreiheit konnte bei keinem Patienten erzielt werden, aber eine Anfallsreduktion von 50 % und mehr wiesen 12 der 23 Patienten (52 %) auf. Allerdings wurden in dieser Arbeit keine genauen Werte für die Höhe der Plasmakonzentration der ersten Medikamente angegeben (35).

In einer Doppelblindstudie von Rodin und Mitarbeitern aus dem Jahre 1974 wurde Carbamazepin als zweites Medikament 40 Patienten mit komplexen fokalen Anfällen gegeben, die unter der Therapie mit Phenytoin und Phenobarbital in niedrigen therapeutischen Plasmakonzentrationen von 10 - 15 µg/ml nicht anfallsfrei geworden waren. Die Carbamazepindosis betrug 600 - 1200 mg pro Tag und die Plasmakonzentration von Carbamazepin wurde auf 5 - 7 µg/ml eingestellt. Die Daten von 25 Patienten, die in der jeweils 3wöchigen Plazebo- oder Verumperiode Anfälle aufwiesen, wurden zur Auswertung herangezogen und zeigten insgesamt 55 % weniger Grand mal und 83 % weniger komplexe fokale Anfälle. Allerdings ist der therapeutische Effekt des zweiten Medikamentes in dieser Studie schwer einzuschätzen, da er auch aufgetreten sein könnte, wenn das erste Medikament in höheren Plasmakonzentrationen vorgelegen hätte (72).

Eine Studie von Hakkaranien (1981) ergab für die Zugabe eines zweiten Medikamentes bei Patienten mit einer Epilepsiedauer von einem Jahr eine Anfallsreduktion von 75 oder mehr % nur bei 15 % der Patienten (26).

In einer neueren Arbeit von D. Schmidt (1982) wurde der Wert der Zugabe eines zweiten Antiepileptikum in einer prospektiven Langzeituntersuchung an 30 erwachsenen Patienten mit komplexen fokalen Anfällen und nachgewiesener Pharmakoresistenz für Carbamazepin (6 Patienten), Phenytoin (19 Patienten), Phenobarbital (1 Patient) oder Primidon (4 Patienten) als erstes Medikament untersucht. Ausgehend von der der Monotherapie vorangegangenen individuellen Krankengeschichte, wurde das nächste vielversprechende Antiepileptikum (Carbamazepin, Clobazam, Clonazepam, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure) dazugegeben und, falls notwendig, bis zum Auftreten von Intoxikationszeichen gesteigert. Keiner der Patienten erreichte eine Anfallsfreiheit. Eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mehr als 75 %, die der Wirkung des zweiten Medikamentes zugeschrieben werden konnte, wurde nur bei vier Patienten (13 %) beobachtet.

87 % der Patienten zogen keinen Nutzen aus der Zugabe des zweiten Medikamentes. Bei 3 Patienten (10 %) stieg die Anfallsfrequenz sogar über mehr als 100 % an. Bei den ähnlich kleinen Patientenzahlen, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfälle aufwiesen, bleibt es unklar, ob diese Ergebnisse einen Medikamenteneffekt oder eine spontane Schwankung des Krankheitsverlaufes darstellen. Diese Frage müßte durch plazebokontrollierte Untersuchungen weiter untersucht werden (77).

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so ergibt sich, daß die Zugabe eines zweiten Standardmedikamentes wenig erfolgversprechend ist, wenn das erste Antiepileptikum in ausreichend hoher Dosierung und entsprechend hohen Plasmakonzentrationen nicht zur Anfallsfreiheit geführt hat. Wird das erste Medikament nicht in ausreichend hoher Dosierung gegeben, kann die verbesserte Anfallskontrolle nicht zuverlässig dem zweiten Medikament zugeordnet werden, da ein optimaler Einsatz des ersten Medikamentes dasselbe Ergebnis erreicht haben könnte. Dies wird auch durch die Arbeit von Shorvon (82)

unterstützt und rechtfertigt Zweifel am günstigen Ergebnis von Rodin (72).

Ein relativ günstiges Ergebnis erbringt die Studie von Kutt (35), in der zwar keine Anfallsfreiheit, aber immerhin eine Anfallsreduktion von 50 % und mehr bei 52 % der Patienten beschrieben wurde. Jedoch werden keine genauen Angaben über die Höhe der Plasmakonzentration für das erste Medikament gemacht. Von einem Versagen des ersten Medikamentes kann erst gesprochen werden, wenn die Dosis individuell so weit gesteigert wurde, daß klinische unerwünschte Wirkungen eine weitere Dosissteigerung verbieten und weiterhin Anfälle auftreten. Dabei sind im Einzelfall die Plasmakonzentrationen auch über die üblichen in der Literatur angegebenen therapeutischen Plasmakonzentrationen anzuheben. So berichtet Schmidt in einer Untersuchung (Habilitationsschrift) über 13 von 48 Patienten (27 %) mit komplexen fokalen Anfällen, die chronisch erfolglos mit einem Medikament behandelt worden waren, bei denen durch Anheben der Plasmakonzentrationen auch über den üblichen therapeutischen Bereich hinaus, Anfallsfreiheit erreicht wurde (78).
Alle weiteren Arbeiten zeigten, daß eine völlige Anfallskontrolle auch von dem zweiten Medikament nicht erreicht wurde, und daß eine Verbesserung der Anfallsfrequenz überhaupt nicht (Livingston, Shorvon 1980) oder gering (Cereghino) oder bei Zugrundelegung von 75 % Anfallsreduktion nur in 13 % (Schmidt) oder 15 % (Hakkararinen) der Patienten auftrat.

b) Unerwünschte Wirkungen

Da die Fallzahlen der im vorangegangenen Kapitel aufgeführten Studien gering sind und sicherlich keinen umfassenden Überblick über die klinischen unerwünschten Wirkungen von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon geben, zumal in einem Teil der Arbeiten nicht auf unerwünschte Wirkungen eingegangen oder nicht nach Mono- oder Kombinationstherapie unterschieden wird, werden im folgenden Angaben aus den Büchern

"Behandlung der Epilepsien", 2. Auflage, 1984 und "Adverse Effects of Antiepileptic Drugs" von D. Schmidt referiert. Es werden die in Therapiestudien beobachteten Intoxikationen, d.h. mit Dosisreduktion in der Regel reversiblen unerwünschten Wirkungen sowie die nicht dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen angegeben (75, 78).

Carbamazepin

Bei einem Drittel aller Patienten kommen unerwünschte Wirkungen vor (Tabelle 1) und sind bei Monotherapie seltener (33 %) als bei Kombinationstherapie (47 %). Die meisten unerwünschten Wirkungen, einschließlich Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Verschwommensehen und Doppelbilder sind mild, passager und mit Dosisreduktion reversibel. In 5 % aller Fälle führten die unerwünschten Wirkungen zum Absetzen des Medikamentes. Es wurde über Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen und den unerwünschten Wirkungen berichtet. Während der Kombinationsbehandlung wurden unerwünschte Wirkungen öfter beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der additiven sedativen Wirkung der einzelnen Medikamente und pharmakokinetischer Interaktionen. Ein Exanthem trat in 3,7 % der Fälle auf, was gewöhnlich ein Absetzen von Carbamazepin zur Folge hatte.
Selten trat unter der Behandlung eine aplastische Anämie, eine Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und eine Überempfindlichkeitsreaktion auf. Bei Patienten mit langandauernder Carbamazepinbehandlung über 7 Jahre fiel die Leukozytenzahl von annähernd 8000/mm^3 auf 5000/mm^3.
In einigen Untersuchungen wurde ein günstiger Einfluß von Carbamazepin auf die Stimmung und das Verhalten von Patienten beschrieben, die vorher andere stärker sedative Antiepileptika erhalten hatten. Aber es existieren auch Berichte über eine depressive Wirkung.
Passagere Beeinträchtigungen des Geschmacks wurden bei 3 Patienten mit der Gabe von Carbamazepin in Verbindung gebracht. Weiterhin kann Carbamazepin eine Flüssigkeitsretention und einen Natriumverlust auslösen, was gelegentlich zu Kopfschmerz,

Häufigkeit %	n	Symptome	n****	Therapie-abbruch %	n	Symptome	n	Zahl der Studien
Kontrollierte Studien***								
37	148/396	Müdigkeit,		5	15/333	allgemeine Schwäche	7	7
33*		Schläfrigkeit	80			Exanthem	4	
47**		Übelkeit	65			Ataxie	2	
		allgemeine Schwäche	61			Schläfrigkeit	1	
		Ataxie	24			Leukopenie	1	
		Doppelbilder, Sehstörungen	24					
		Nystagmus	20					
		Schwindel	18					
		Erbrechen	10					
		Kopfschmerzen	6					
		Tremor	6					
		Leukopenie	5					
		Aggressivität	5					
		Erbrechen	5					
		Verhaltens-störungen	5					
		Hautjucken	4					
		Unruhe, Nervosität	4					
		Synkope	4					
		Exanthem	3					
		Taubheitsgefühl	3					
		"hysterisches" Verhalten	2					
		Thrombozyten-abfall	2					
		Appetitlosigkeit	1					
		Beinschmerzen	1					
		suizidale Gedanken	1					
		visuelle Halluzinationen	1					
		Petechien	1					
		Paresen	1					
		Durchfall	1					
		Obstipation	1					
		Vergeßlichkeit	1					
		Schlaflosigkeit	1					

* Monotherapie
** Kombinationstherapie
*** Mono- und Kombinationstherapie

**** einschl. Studien ohne Angabe der Zahl der betroffenen Patienten

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen von Carbamazepin: Resultate in Therapiestudien

Verwirrtheitszuständen und Dyspnoe nach längerer Behandlung führt. Über tödliche Carbamazepinintoxikationen ist noch nicht berichtet worden. Carbamazepinüberdosierungen lösen Tremor, Unruhezustände und Reflexveränderungen aus, denen Bewußtseinsbeeinträchtigungen, Bluthochdruck und Koma folgen.

Phenytoin

Phenytoin zeigt sehr selten ernste unerwünschte Wirkungen. Meistens verlaufen die unerwünschten Wirkungen mild und passager und nehmen mit der Höhe der Phenytoinplasmakonzentration zu.
Von 86 Patienten mit Plasmakonzentrationen unter 14 µg/ml klagte keiner über unerwünschte Wirkungen, im Gegensatz zu fast 75 % der Patienten mit Plasmakonzentrationen über 30 µg/ml. Dies erklärt auch die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben von 12 bis 38 % über das Auftreten der unerwünschten Wirkungen in der Literatur. Patienten mit Kombinationsbehandlung weisen sogar in 43 % der Fälle unerwünschte Wirkungen auf (Tabelle 2).

Außerdem gibt es eine Korrelation zwischen dem klinischen Erscheinungsbild einer akuten Phenytoinintoxikation und der Höhe der Plasmakonzentration. Mit dem Ansteigen der Plasmakonzentrationen kann ein bestimmtes Muster von klinischen Symptomen beobachtet werden, obwohl auch bedeutende individuelle Abweichungen vorkommen.
Eine Phenytoinintoxikation beginnt bei Plasmawerten um 20 µg/ml häufig mit einer inneren Unruhe. Einige Patienten werden ängstlich, gereizt; bei höheren Plasmakonzentrationen tritt ein feinschlägiger Ruhetremor auf. Es beginnen Klagen über Doppelsehen oder Verschwommensehen, besonders in der Dämmerung. Eine vermehrte Müdigkeit kann hinzukommen. Ein diskreter unerschöpflicher Blickrichtungsnystagmus zeigt sich zunächst nur bei extremer Blickrichtung. Bei Plasmakonzentrationen über 30 µg/ml stellt sich gewöhnlich eine Gangataxie ein, der Rumpf ist stärker betroffen als die Extremitäten; Müdigkeit in den Beinen und Gangunsicherheit treten auf. Der Appetit läßt nach, Lustlosigkeit und Konzentrationsstörungen setzen ein. Bei

	Häufigkeit		Therapie-abbruch		Symptome	Zahl der Studien
	%	n	%	n		
Unkontrollierte Studien	12	64/555	0,7	3/417	Abbruchgründe: Exanthem, Magen-Darmbeschwerden, Schwindel	4
Kontrollierte Studien	38 35* 43**	43/114 27/77* 16/37**	5,3	2/38	Abbruchgründe: Asthma bronchiale, Schläfrigkeit	3
Intravenöse Therapie	3	7/260			Doppelbilder, Nystagmus, Ataxie, Nausea, Erbrechen, Exanthem, Venenwandreizung; bei zu rascher Injektion und zu hoher Dosis Apnoe, Blutdruckabfall	7

* Monotherapie
** Kombinationstherapie

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen von Phenytoin: Resultate in Therapiestudien

Plasmakonzentrationen über 40 µg/ml können gewöhnlich diffuser Schwindel, Erbrechen und Gewichtsverlust beobachtet werden. Über Kopfschmerzen wird geklagt und Schläfrigkeit und Apathie nehmen zu, bis der Patient schließlich sein Bett nicht mehr verläßt. Faszikulationen der Muskulatur können einsetzen. Die Sprache wird dysarthrisch. Delirante Episoden und Halluzinationen oder ein organisches Psychosyndrom können das klinische Bild bestimmen. Extrapyramidale Bewegungsstörungen können hinzukommen; ungewöhnliche neurologische Symptome wie eine Hyperreflexie, ein positives Babinski-Zeichen, eine Hemiparese, eine totale externe Ophthalmoplegie oder Asterixis erschweren die Diagnose einer Phenytoinintoxikation. Der Patient wird stuporös und schließlich komatös, meist aber erst bei Plasmawerten von 80 µg/ml und höher.
Bei intravenöser Gabe von Phenytoin werden bei etwa 3 % der Patienten leichte und passagere unerwünschte Wirkungen beobachtet, meist ein seitlicher Blickrichtungsnystagmus und leichte Sedierung; aber auch Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exantheme kommen vor. Bei herzgesunden Patienten wurden keine signifikanten Beeinträchtigungen der Hämodynamik gefunden, allerdings kann die intravenöse Phenytoinbehandlung bei alten oder herzkranken Patienten oder bei schon bestehendem niedrigen Blutdruck zu Blutdruckabfall oder Atemdepression führen.
Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Bradykardie oder einem Sick-Sinus-Syndrom geboten, und ein AV-Block II. und III. Grades stellt eine Kontraindikation für Phenytoin dar.
Die dosisunabhängigen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Phenytoin in 38 Fällen stellt folgende Tabelle 3 dar:

Symptome	n
Exantheme	28/38
Licheniform oder morbilliform	25
Erythema multiforme	7
Steven-Johnson-Syndrom	5
Fieber	14/38
Pathologische Leberwerte	11/38
Lymphadenopathie	9/38
Eosinophilie	8/38
Blutveränderungen	12/38
Leukopenie	6
Thrombozytopenie	2
Anämie	6
Erhöhung atypischer Lymphozyten	1
Serumkrankheit	2/38
Albuminurie	2/38
Nierenversagen	1/38

Tabelle 3: Häufigkeit der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Phenytoingabe

Phenobarbital

Die meisten Studien über unerwünschte Wirkungen von Phenobarbital wurden an Kindern mit Fieberkrämpfen unternommen, und es zeigte sich, daß über die Hälfte der Patienten (58 %) unerwünschte Wirkungen bei Plasmakonzentrationen von 10-12 µg/ml hatte, meist Hyperaktivität, Schlaflosigkeit, dann Müdigkeit und schließlich Exantheme. Bei einem Drittel der Patienten (12 - 32 %) waren die unerwünschten Wirkungen so stark, daß die Therapie abgebrochen wurde (Tabelle 4).
Über Müdigkeit wird zweifellos am häufigsten von Patienten geklagt, die Phenobarbital erhalten. Meist verschwindet sie im Laufe der ersten Behandlungswochen. Die Entwicklung einer Toleranz der sedativen Wirkung beruht nicht auf einem Abfall der Plasmakonzentration bei längerer Dosierung, sondern auf einer zentralen Adaptation. Im allgemeinen treten bei Erwachsenen unter chronischer Behandlung Sedation und Ataxie, auch ohne Nystagmus, erst bei Plasmawerten von 50 bis 60 µg/ml und höher auf; so blande Symptome wie Konzentrationsschwäche, Inappetenz und Initiativelosigkeit können Zeichen einer Phenobarbitalintoxikation sein.
Bei Plasmawerten von 80 µg/ml setzen bei chronisch vorbehandelten Patienten, deren Leber enzymininduziert ist, Symptome wie Rumpfataxie, Übelkeit, Erbrechen und Nystagmus ein. Steigt der Plasmawert auf über 100 µg/ml Phenobarbital an, ist der Patient soporös, ein grober unerschöpflicher Nystagmus fällt auf sowie die Unfähigkeit, sich im Bett aufzusetzen infolge des erheblichen Schwindels und der Rumpfataxie. Bei Plasmawerten über 120 µg/ml setzt ein Koma ein. So hohe Plasmawerte werden nur von chronisch behandelten epileptischen Patienten vertragen, die eine Toleranz gegenüber der sedativen Wirkung von Phenobarbital entwickelt haben und als Folge der Enzyminduktion eine verkürzte biologische Halbwertszeit haben. Diese Enzyminduktion ist auch der Grund, warum die Angaben zwischen 4 - 5 g bei tödlichen Phenobarbitalintoxikationen und der Einnahme von 25 g, die überlebt wurden, schwanken.

Häufigkeit		Symptome		Therapie-abbruch		Symptome		Bemerkungen
%	n		n	%	n		n	
58	101/174	Hyperaktivität	35	22	38/174	Hyperaktivität	26	Patienten mit Fieberkrämpfen; 10-12 µg/ml Phenobarbital-konzentration.
		Schlaflosigkeit	15			Schlaflosigkeit	13	
		Schläfrigkeit	15			Schläfrigkeit	7	
		Exanthem	12			Exanthem	7	
38	15/40	Müdigkeit	10					Zahl der Patienten mit Therapieabbruch nicht angegeben. Erwachsene mit Maliasin behandelt.
		Schwindel	4					
		Potenzstörung	3					
		Leukopenie	2					
		Tachykardie	2					
		bulbäre Sprache	1					
10	5/49	Verhaltens-störung	5	23	20/88	Hyperaktivität Wutausbruch, Schlaflosigkeit Ataxie Verhaltensstörung		Kinder mit Fieberkrämpfen, 4-5 mg/kg Phenobarbital
				22	19/88	andere Gründe		

Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen von Phenobarbital in unkontrollierten Studien

Primidon

Etwa 20 % der Patienten klagen ab Plasmakonzentrationen von 8 µg/ml über sedative unerwünschte Wirkungen und Gangunsicherheit. Bei Plasmakonzentrationen von über 15 µg/ml sind Lethargie, Dysarthrie, Ataxie sowie Schwierigkeiten beim morgendlichen Aufstehen bei einem Drittel der Patienten zu erwarten (Tabelle 5).

Die Behandlung wurde bei etwa 10 - 20 % der Patienten wegen erheblicher unerwünschter passagerer Wirkungen abgebrochen. Eine hohe initiale Dosierung führt regelhaft zu erheblichen unerwünschten Wirkungen wie Ataxie, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel; daher ist eine rasche Aufdosierung unbedingt zu vermeiden. Diese initialen unerwünschten Wirkungen bei vorher unbehandelten Patienten sind der Wirkung von Primidon selbst zuzuschreiben, da seine Hauptmetaboliten Phenobarbital und Phenyläthylmalonamid erst 24 - 96 Stunden nach Abklingen der Symptome nachweisbar sind. Hat der Patient schon vorher Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin eingenommen, kann rascher aufdosiert werden, da sich eine Toleranz entwickelt hat, die wahrscheinlich sowohl auf einer pharmakokinetischen Komponente infolge vermehrten Abbaus von Primidon als auch auf einer funktionellen Toleranzentwicklung im Gehirn beruht.
Bei Plasmawerten um 220 µg/ml sind die Patienten komatös; in der Regel erwachen sie zwischen 24 und 30 Stunden nach Absetzen von Primidon. Bei Plasmawerten von mehr als 100 µg/ml können weiße schimmernde Primidonkristalle in großen Mengen als Urinsediment beobachtet werden; die Patienten sind dysarthrisch und ataktisch, werden allmählich somnolent bis soporös, ein Nystagmus kann fehlen. In den nächsten 24 Stunden steigt der Phenobarbitalwert noch etwas an. Die Plasmakonzentration von Primidon sinkt rasch ab, mit einer Halbwertszeit von 15 Stunden.

Schläfrigkeit	7
Unsicherheit	6
Nystagmus	3
Leberenzymerhöhung (SGOT, SGPT)	3
Exanthem	3
Leukopenie (< 3750/mm^3)	2
Schwindel	2
Übelkeit	2
Kopfschmerzen	2
Wutausbruch	1
Libidoverlust	1
Thrombozytopenie	1
Vergeßlichkeit	1
Nervosität	1
Doppeltsehen	1
Obstipation	1
verstärkte Menses	1

Tabelle 5: Unerwünschte Wirkungen von Primidon in kontrollierten Studien an 85 Patienten

Bei weniger als 80 µg/ml Primidon sind die Patienten müde, ein Nystagmus wird sichtbar; Schwindel, Nausea und Nystagmus, Ataxie und Dysarthrie klingen in den nächsten 2 Tagen ab. Nach 5 Tagen sind die Patienten im allgemeinen neurologisch unauffällig.
Das abrupte Absetzen von Primidon kann Entzugssymptome wie Schlaflosigkeit, Irritabilität, Tremor und Grand mal hervorrufen, die erst während des Abfalls der Phenobarbitalplasmawerte zwischen dem 5. und 11. Tag nach Absetzen von Primidon auftreten.
Bisher sind 3 tödliche Intoxikationen mit Primidon bekannt geworden.
Bei zweien dieser Fälle lag eine Kombination mit Phenobarbital oder Methsuximid vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß generell alle Symptome an unerwünschten Wirkungen, die für ein einzelnes Antiepileptikum bekannt sind, auch bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika auftreten können. Die im Vergleich zur Monobehandlung erhöhte Zahl an unerwünschten Wirkungen und Intoxikationen bei Kombination mehrerer Antiepileptika könnte sowohl eine Folge der pharmakokinetischen Interaktion wie auch der pharmakodynamischen Potenzierung unerwünschter Effekte sein und auch mit der Auswahl der - meist schwerbehandelbaren - Patienten zu tun haben, die mit einer Kombinationstherapie behandelt werden.

2.2 Experimentelle und klinische Hinweise auf eine Störung des GABA-ergen Systems bei Epilepsien

Für die Entstehung epileptischer Anfälle und von Epilepsien wird im allgemeinen entweder eine exzessive hypersynchrone Exzitabilität, eine fehlende Hemmung neuronaler Aktivität oder eine Dysbalance exzitatorischer und hemmender neuronaler Systeme angenommen. Die GABA-Hypothese schlägt vor, daß die Anfälle auf einer verminderten GABA-ergen Hemmung beruhen. Diese GABA-Hypothese gründet sich auf folgende Erfahrungen:

1. Epileptische Anfälle können tierexperimentell durch eine Störung des GABA-ergen Systems ausgelöst werden.
2. GABA-Agonisten haben eine antiepileptische Wirkung.

2.2.1 Tierexperimenteller Teil

a) Auslösung von Anfällen durch Dysfunktion der GABA-Synapsen

In tierexperimentellen Modellen der Epilepsie führt eine Verringerung der GABA-ergen Aktivität zu epileptischen Krämpfen.

So führt die Hemmung der Glutaminsäuredecarboxylase (GAD), einem Enzym, das an der Synthese der GABA beteiligt ist, durch Allylglycin (64) oder Isoniazid (50, 91) zu Anfällen bei Nagetieren. Dies wird ebenfalls durch Verbindungen erreicht, die die Synthese oder die Coenzymfunktion von Pyridoxalphosphat blockieren wie 4-Deoxypyridoxin und Hydrazide (91).
Bei dem Affen Papio papio ruft Allylglyzin Myoklonien auf intermittierende Lichtstimulation bei unempfindlichen oder schwach empfindlichen Tieren hervor (61). Antagonisten von GABA-Rezeptoren lösen ebenfalls Krämpfe aus.
Bei Nagetieren verursacht Bicucullin dosisabhängig tonisch-klonische Krämpfe. Krämpfe können nicht nur durch die direkte Blockade von GABA-Rezeptoren, sondern durch Interferenz mit

den GABA-rezeptorvermittelten Auswirkungen, besonders des vom GABA-Rezeptor abhängigen Chloridionenstroms, ausgelöst werden. Picrotoxin ist das am besten bekannte Beispiel (89), obwohl andere Konvulsiva wie Pentylentetrazol und Penicillin (45) auch die Funktion des Chloridionenstroms beeinträchtigen. Diese Verbindungen induzieren dosisabhängig klonische-, danach tonische Anfälle und dann den Tod.

Faßt man die Definition des GABA-Rezeptors weiter als GABA-Rezeptormakromolekülkomplex (12), so daß er auch die Benzodiazepin- und Barbiturat-Bindungsstellen mit einschließt, so löst die Beeinträchtigung dieser Funktion ebenfalls Anfälle aus, wie an den anfallsauslösenden Barbituraten (63) und anfallsauslösenden Benzodiazepinen (101), die mit hoher Affinität an ihren betreffenden Erkennungsstellen binden, gezeigt wurde.

Die derzeit vorliegenden Untersuchungen unterstützen die Hypothese, daß eine verringerte GABA-Synapsenübertragung zu Anfällen führt. Die naheliegende Schlußfolgerung hieraus ist, daß eine intakte GABA-vermittelte Hemmung eine wichtige Rolle in der Regulation der zerebralen Erregbarkeit spielt. Es läßt sich auch vermuten, daß eine verstärkte GABA-erge Hemmung angesichts einer solchen Fehlfunktion die Entstehung von Anfallszuständen verhindern sollte (40).

b) Methoden der Erhöhung der GABA-vermittelten Hemmung

In experimentellen Tiermodellen der Epilepsie wurden für folgende Verbindungen, die die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen, antikonvulsive Wirkungen nachgewiesen (58) (Tabelle 6).

1. GABA-Agonisten
   z.B. Muscimol, THIP, Progabid

2. GABA-Vormedikament
   z.B. Cetyl-GABA, Progabid

3. Erleichterung der GABA-Freisetzung
   z.B. Baclofen (?), Gamma-Acetylen-GABA (?)

4. Erhöhung der präsynaptischen Konzentration von GABA
   z.B. Valproat, Gamma-Vinyl-GABA,
   Ethanolamin-O-sulphat

5. Allosterische Erhöhung der Affinität der GABA-Erkennungsstelle
   z.B. Benzodiazepine, Triazolopyridazine

6. Wirkung an dem Chloridionenstrom
   z.B. Barbiturate, Diphenylhydantoin

7. Hemmung der GABA-Wiederaufnahme
   z.B. Nipecotsäure, Ethylnipecotat

Tabelle 6: Erhöhungsmechanismen der GABA-vermittelten Hemmung von Medikamenten

Agonisten

GABA-Agonisten sind Verbindungen, die am GABA-Rezeptor angreifen und die physiologische Wirkung der GABA nachahmen (z.B. Hemmung durch erhöhte Chloridleitfähigkeit der postsynaptischen Membran). Die Entwicklung von liquorgängigen spezifisch antiepileptisch wirksamen GABA-Agonisten ist der Versuch, einen körpereigenen Neurotransmitter als Therapeutikum einzusetzen, ähnlich wie L-Dopa bzw. seine Agonisten zur Therapie des Parkinson Syndroms eingesetzt wurden. Das Pilzgift Muscimol ist der potenteste und spezifischste GABA-Agonist (57). Jedoch scheint mehr als ein Typ von GABA-Rezeptoren zu existieren (55). Der Rezeptor, der für die postsynaptische Hemmung verantwortlich ist, kann vorläufig als bicucullinsensitiv und strychninunempfindlich definiert werden, d.h. die durch GABA oder GABA-Agonisten vermittelte Hemmung wird von Bicucullin, aber nicht von Strychnin blockiert.

Der GABA-Rezeptor an peripheren Nerven und an den Hinterstrangfasern des Rückenmarks ist verantwortlich für die Depolarisationsantwort von GABA (6, 8). Er ist auch bicucullinsensitiv, zeigt aber eine relative Potenz (in der Rangskala, die benutzt wird, um die GABA-Agonisten einzustufen), die sich von der Potenz der klassischen postsynaptischen Somarezeptoren unterscheidet. So sind THIP (4,5,6,7-Tetrahydroisoxazol-5,4,-C-pyradin-3-ol) und (+) cis-3-Aminocyclopentancarboxylsäure stärker wirkungsvoll als GABA oder Muscimol in der Depolarisierung der Hinterstrangfasern des Rückenmarks, aber weniger wirkungsvoll im Auslösen der postsynaptischen Hemmung (1).

Ein Rezeptor wurde kürzlich im peripheren und zentralen Nervensystem der Corpora mamillaria nachgewiesen, in dem GABA die Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin oder 5-Hydroxytryptamin reduziert (7). Dieser Effekt von GABA ist nicht bicucullinempfindlich und wird von Baclofen reproduziert, das nicht an den klassischen bicucullinempfindlichen postsynaptischen Rezeptoren wirksam ist.

Vormedikamente (Prodrug)

Die relative Unfähigkeit von GABA selbst die Blut-Gehirn-Schranke bei Erwachsenen zu durchdringen, führte zu der Suche nach GABA-Vormedikamenten, die in das Hirn eindringen und dort zu GABA hydrolisiert werden. Verbindungen, die sich so verhalten, sind Cetyl-GABA, Progabid und SL 75102, die beiden letzteren zeigen auch Eigenschaften eines GABA-Rezeptoragonisten (3, 41).

Freisetzung

Eine Erleichterung der synaptischen Freisetzung von GABA bei einem Ansatz an der präsynaptischen Membran, entgegengesetzt der Wirkung vom Tetanustoxin, ist theoretisch möglich, wurde aber bis jetzt noch nicht überzeugend demonstriert (58).

GABA-Transaminase

Verschiedene Verbindungen, die das Enzym GABA-Transaminase hemmen, können den GABA-Gehalt des Gehirns im Tierexperiment erhöhen (54). Im Fall von Valproat und von Gamma-Vinyl-GABA konnte gezeigt werden, daß die Erhöhung der GABA-Konzentration selektiv in synaptischen Endigungen auftritt (23, 28) und somit mit einer erhöhten physiologischen Freisetzung von GABA verbunden sein mag.

Benzodiazepine

Es gibt wesentliche neurophysiologische Beweise, daß Benzodiazepine den hemmenden Effekt von GABA an zentraler Stelle (25, 98) und in Neuronenkulturen erhöhen (46). Die Benzodiazepine verstärken die GABA-erge synaptische Übertragung, indem sie die Affinität der GABA-Rezeptoren für GABA erhöhen und so mit Präzision die synaptische Übertragung kleinster Mengen von GABA beeinflussen (12). Eine andere Klasse von anxiolytischen und antikonvulsiven Medikamenten, die Triazolopyridazine (37), wirken an einer Untergruppe von Benzodiazepin-Rezeptoren. Dies läßt auf zwei Typen von Benzodiazepin-Rezeptoren im Gehirn schließen.

Barbiturate und Diphenylhydantoin

Eine Erhöhung von verschiedenen GABA-vermittelten Antworten (einschließlich der in Gewebekulturen) kann nach der Verabreichung von Barbituraten gezeigt werden (25, 47). Dies scheint durch die Erleichterung oder die Verlängerung der Öffnungszeit für den Chloridionenstrom bewirkt zu sein (49). Ebenfalls besteht eine Interaktion mit dem Benzodiazepin-Rezeptor (36). Diphenylhydantoin soll den GABA-rezeptorvermittelten Einstrom der Chloridionen erhöhen (47).

Aufnahme

Die Inaktivierung von synaptisch freigesetzter GABA geschieht durch ein natriumabhängiges Aufnahmesystem von hoher Affinität, das GABA in die Neurone und die Glia transportiert (29, 32, 81). Die Hemmung dieses Systems führt zu einer Verlängerung der physiologischen Wirkung von GABA (15). Einige GABA-Analoge wirken selektiv bei der Wiederaufnahme von GABA. Dazu gehören Nipecotsäure, 2,4-Diaminobuttersäure (DABA), cis-3-Amino-cyclohexancarboxylsäure, Beta-Alanin und Beta-Prolin. Die meisten dieser Verbindungen durchdringen die Blut-Gehirn-Schranke nur in einem sehr geringen Ausmaß. Korrespondierende Fettsäureester sind mehr fettlöslich und werden im Hirn zu den Aufnahmeinhibitoren hydrolysiert (21).

c) Tierexperimentelle Ergebnisse der Prüfung der Verbindungen, die die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen

Prüft man die antikonvulsive Potenz von Medikamenten in Hinsicht auf die GABA-erge Synapsenfunktion, so können die gegenwärtig benutzten Tiermodelle in zwei Gruppen unterschieden werden, und zwar in solche, die direkt mit einer erniedrigten Synapsenfunktion verbunden sind (siehe Auslösung von Anfällen durch Dysfunktion der GABA-Synapsen) und solche, bei denen offenbar keine Beeinträchtigung der GABA-Synapsenfunktion besteht. Beispiele für die letztere Modellgruppe sind strychnininduzierte Anfälle und Mortalität (ausgelöst durch die

Blockade der Glycinsynapsenfunktion (88)); Anfälle ausgelöst durch Elektroschock (direkte elektrische Stimulation des Gehirns) und die audiogen ausgelösten Anfälle bei genetisch sensitiven Mäusen, wobei der biochemische Defekt unklar ist.

Agonisten

Gut untersuchte GABA-Rezeptoragonisten wie Muscimol, THIP (4,5,6,7-Tetrahydroisooxazolo-4,5-c-pyridin-3-ol), Progabid (alpha-(chloro-4-phenyl)fluoro-5-hydroxy-2-benziledene-amino-4-butyramid) und SL 75102 haben alle ein ähnliches Profil ihrer Wirkungen auf neurochemische Parameter. Alle verdrängen ^{3}H-GABA oder ^{3}H-Muscimol von ihren Bindungsstellen in Ratten- oder Menschenhirnmembranpräparationen (30, 39). Die Reihefolge dieser Fähigkeit ist: Muscimol > THIP > GABA > SL 75102 > Progabid (3, 30, 31).

Alle genannten GABA-Agonisten zeigen ein breites Spektrum von antikonvulsiven Fähigkeiten in verschiedenen Tiermodellen. Muscimol reduziert die Anfälle ausgelöst durch Bicucullin, Picrotoxinin, Pentylenetetrazol (PTZ), Strychnin, Geräusche, Mercaptopropionsäure, Allylglycin und Isoniazid (41). Nicht alle Autoren stimmen der Antistrychninwirkung zu. Beim photosensitiven Pavian kann Muscimol (0,25 - 10 mg/kg i.v.) die Anfallsstärke und die Anfallsmuster im EEG verschlechtern (65). Weiterhin ist Muscimol wirkungslos gegen elektroschockinduzierte Anfälle (Tabelle 7, 8).

THIP zeigt einen antikonvulsiven Effekt gegen Bicucullinanfälle (aber nicht gegen die Mortalität), Picrotoxin, PTZ, Strychnin, Elektroschock, Geräusche und Isoniazid (31, 41) (Tabelle 7, 8).

Progabid ist ein GABA-Rezeptoragonist und ein Vormedikament, das langsam GABA im Zentralnervensystem freisetzt (3). Der letztere Effekt mag teilweise für die Wirkungsdauer des Medikamentes verantwortlich sein, erklärt aber nicht den unmittelbaren Wirkungseintritt innerhalb von 10 Sekunden nach der Im-

jektion.
Diese antikonvulsive Wirkung scheint in der GABA-Rezeptoragonistenfähigkeit des Medikamentes begründet zu sein (3). Progabid enthüllt eine antikonvulsive Wirkung gegen audiogene Anfälle, Elektroschock, Strychnin, PTZ (Krämpfe und Mortalität), Picrotoxin, Picrotoxinin, Bicucullin (Krämpfe und Mortalität) und Allylglycin (41) (Tabelle 7, 8). Es blockiert zusätzlich die durch intracortikale oder intraamygdale Injektion von Penicillin ausgelöste fokale Epilepsie (41). Dies steht im Gegensatz zu Muscimol, das inaktiv gegen die durch Bicucullin oder PTZ ausgelöste Mortalität und Elektroschocks ist. Bei Primaten blockierte Progabid die durch Allylglycin induzierte Photosensitivität, ohne einen Myoklonus oder Krampfpotentiale im EEG auszulösen (9). Dies unterscheidet Progabid von einigen anderen GABA-Agonisten, die anscheinend einige Aspekte des Myoklonus potenzieren (57).

SL 75102 zeigt ein ähnliches Profil antikonvulsiver Wirkungen wie Progabid (Tabelle 7, 8).

Baclofen greift am GABA-"B"-Rezeptor an, während die anderen GABA-Agonisten am klassischen GABA-Rezeptor aktiv werden. Es erweist sich in Tiermodellen, die mit einer gestörten GABA-Synapsenfunktion verbunden sind, als unwirksam (Tabelle 7). Deshalb scheint dieser Rezeptortyp weder mit der Kontrolle der zerebralen Exzitabilität noch mit der antikonvulsiven Wirkung der GABA-Agonisten in diesen Modellen verbunden zu sein (40).

Barbiturate und Benzodiazepine

Das Barbiturat Phenobarbital und das Benzodiazepin Diazepam entfalten in beiden Gruppen von Tiermodellen ein breites antikonvulsives Wirkungsspektrum (Tabelle 7, 8). Sie werden außerdem in der Therapie der Epilepsien eingesetzt (40).

Experimentier-Modell	ED_{50} (mg/kg ip)+						
	Muscimol	THIP	Progabid	SL 75102	Baclofen	Phenobarbital	Diazepam
Bicucullinkrämpfe (Mäuse)	0,25	0,5	20	15	> 20	2,1	0,07
Bicucullinkrämpfe (Ratten)	1,0	4,9	51	75	> 80	5,5	0,75
Bicucullin-lethalität (Mäuse)	> 3	20	65	70	> 60	7,0	0,35
Picrotoxinin-krämpfe (Mäuse)	1,5	15	105	80	> 30	> 20	0,25
Allylglycinkrämpfe (Mäuse)	2,0	-	200	-	-	-	1,0

+Alle Angaben ausgedrückt als ED_{50} (Dosis, die 50 % der Tiere gegen die Konvulsiva schützt) außer für Allylglycin, für das die Ergebnisse als MED (kleinste wirksame Dosis, die die Latenz erhöht) angegeben werden.

Tabelle 7: Antikonvulsive Aktivitäten von Agonisten für die Bindungsstellen an dem GABA-Rezeptor-Makromolekularkomplex; Modelle verbunden mit einer GABA-Synapsendysfunktion

Experimentier-Modell	ED_{50} (mg/kg ip)						
	Muscimol	THIP	Progabid	SL 75102	Baclofen	Phenobarbital	Diazepam
Strychnin-lethalität (Mäuse)	0,9	9,0	75	30	8,5	15	0,6
Elektroschock-krämpfe (Mäuse)	> 3	> 20	80	72	> 20	6	1,8
Audiogene Anfälle (DBA_2 Mäuse)	0,35	2,8	50	30	5	3,2	0,12

Tabelle 8: Antikonvulsive Aktivitäten von Agonisten für die Bindungsstellen an dem GABA-Rezeptor-Makromolekularkomplex; Modelle, die nicht direkt mit einer GABA-Synapsendysfunktion verbunden sind

GABA-Vormedikament

Bei Mäusen erhöht Cetyl-GABA (10 - 25 mg/kg i.p. oder 100 mg/kg oral) die Schwelle für PTZ- oder Elektroschockkrämpfe. Diese schützende Wirkung ist mit einer Erhöhung (7 - 25 %) des GABA-Gehaltes im Gehirn verbunden (22).

Valproat

Akut verabreicht wirkt Valproat antikonvulsiv in einer Vielzahl von Tiermodellen der Epilepsie (56, 86). Der Schutz setzt einige Minuten nach der Verabreichung von hohen Dosen bei Nagetieren und Pavianen ein (51, 80).

Hemmung der GABA-Transaminase

Wirkungsvolle antikonvulsive Effekte der irreversiblen Inhibitoren der GABA-Transaminase wie Äthanolamin-O-sulfat, Gamma-Acetylen-GABA, Gamma-Vinyl-GABA und Gabaculin wurden an Nagetier- und Primatenmodellen der Epilepsie demonstriert (2, 53, 74). Der Schutz beginnt 1 - 3 Stunden nach Gamma-Acetylen-GABA (100 - 200 mg/kg i.v.) oder Gamma-Vinyl-GABA (450 - 950 mg/kg i.v.) und besteht für mehr als 24 Stunden bei photosensitiven Pavianen mit Epilepsie (53).

GABA-Aufnahmeblocker

Durch Injektion in die Hirnventrikel verabreichte GABA-Aufnahmeblocker können akut gegen audiogene Anfälle bei DBA/2-Mäusen schützen, obwohl einige Aufnahmeblocker auch epileptogen sein können (27). Intraperitoneal verabreicht schützen GABA und die Äthyl- und Methylester der Nipecotsäure vor audiogenen Anfällen, gegen Elektroschock und PTZ (21).

Weitere Hinweise auf eine Störung des GABA-ergen Systems sind der Verlust der GABA-ergen hemmenden Neurone nach einer Hypoxie (87) oder umschrieben, nach Aluminiumcreme-Implantation in den Cortex von Primaten (70).

d) Einschätzung der GABA-Rezeptoragonisten als mögliches Antiepileptikum in Hinsicht auf ihre unerwünschten Wirkungen im Tierversuch

Ein weites Spektrum antikonvulsiver Effekte qualifiziert eine Verbindung allerdings noch nicht als mögliches Antiepileptikum. Es darf sich bei chronischer Anwendung nicht als toxisch erweisen und das Medikament muß genügend frei von unerwünschten Wirkungen sein, um eine unbeeinträchtigte Aktivität während der Behandlung zu erlauben.

Das antikonvulsive Profil von einigen GABA-Agonisten und von Diazepam im Vergleich zu ihren unerwünschten zentralen Wirkungen wurde kürzlich von Lloyd (40) untersucht, indem er die ED_{50} in verschiedenen Nagetiermodellen für Krämpfe mit der ED_{50} für vier Neurotoxizitätsparametern (Hypomotilität, erniedrigte Muskelkraft, Barbituratverstärkung und Ataxie) verglich. Dabei zeigten die GABA-Agonisten mit der stärkeren GABA-Rezeptorbindung die größte Überlappung von antikonvulsiver und unerwünschter Wirkung. Für Muscimol traten bei antikonvulsiven Dosen schon unerwünschte Wirkungen auf. Für THIP läßt sich ein größerer Sicherheitsbereich als für Muscimol nachweisen (außer für Picrotoxinin und Elektroschock). Dies läßt möglicherweise auf einen Einsatz von THIP ohne begleitende Sedierung oder Myorelaxation bei bestimmten Anfallszuständen schließen. Solche Verbindungen mit einer spezifischen, aber mittleren Affinität zum GABA-Rezeptor wie Progabid und SL 75102, haben einen weiten Bereich antikonvulsiver Aktivität, ohne unerwünschte Wirkungen auszulösen (41). Dies läßt vermuten, daß dieser Typ von Verbindungen als mögliches Antiepileptikum gut einsetzbar ist. Der weite Abstand zwischen antikonvulsiver und unerwünschter Wirkung mag hypothetisch in einer bevorzugten Aktivierung von GABA-Rezeptoren in Regionen mit einem gestörten Exzitations-/Inhibitationsverhältnis liegen, wobei die Verbindungen mit mittlerer oder niedriger Affinität nicht mit der Funktion endogener GABA an normal funktionierenden Synapsen interferieren. Indirekte Erhöhung der GABA-Synapsenübertragung durch Aktivierung der Benzodiazepam-Rezeptoren (durch Diazepam) er-

zeugt ein Profil von antikonvulsiven Wirkungen, das ebenfalls von zentralen unerwünschten Wirkungen getrennt ist (außer für Elektroschockmodelle). Diese Untersuchungen zeigen, daß einige GABA-Agonisten die Kriterien möglicher Antiepileptika erfüllen, und daß es biochemische und pharmakologische Gründe gibt, GABA-Agonisten in der Behandlung der Epilepsie einzusetzen. Der Beweis der GABA-Hypothese kann nur durch klinische Prüfungen erfolgen (40).

2.2.2 Klinischer Teil

Angeregt durch die Daten der Tierexperimente hat man nach Anhaltspunkten gesucht, ob das GABA-System bei Patienten mit Epilepsie verändert ist.

a) Liquoruntersuchungen

Die Tatsache, daß z.B. bei Patienten mit Huntington's Chorea mit verminderter GABA-Gehirnkonzentration auch niedrige GABA-Liquorwerte gefunden wurden und bei Patienten mit Epilepsie deutliche Konzentrationsgradienten bei aufeinanderfolgender Liquorentnahme während derselben Lumbalpunktion auftraten, spricht dafür, daß die lumbalen Liquorwerte den zerebralen GABA-Metabolismus reflektieren könnten. Man untersuchte daher die Liquorkonzentration und fand bei behandelten Patienten mit Epilepsie z.T. deutlich niedrigere Liquorkonzentrationen von GABA als bei gesunden Probanden (Tabelle 9).

Patienten mit komplexen fokalen Anfällen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wiesen aus unbekannten Gründen niedrigere Werte auf als Patienten mit einfachen fokalen Anfällen (100).
Bei elektrischer Stimulation der Kleinhirnrinde, einem noch in Erprobung befindlichem Verfahren zur Behandlung von Epilepsien, sank die Liquorkonzentration ab, wobei die Therapie in den untersuchten Fällen auch ohne wesentlichen Erfolg blieb (99).

GABA (pmol/ml)	Pat. mit Epilepsie	Kontrolle	Studie
	135 ± 11		(99)
	139 ± 12	239 ± 21	(100)
	118 ± 33 Grand mal		
	123 ± 20 komp. fok.		
	169 ± 16 einf. fok.		
	159 ± 17	225 ± 39	(19)

Tabelle 9: Konzentration von GABA im Liquor von Patienten mit Epilepsie

Zudem sind niedrigere Liquorkonzentrationen auch bei anderen Erkrankungen, z.B. Huntington's Chorea oder Schizophrenie gefunden worden (67), so daß es sich um keinen für Epilepsie spezifischen Befund handelt. Bislang ist die Bedeutung der GABA-Liquorkonzentration für die Regulation der Anfallsbereitschaft von Patienten mit Epilepsien nicht geklärt. Patienten mit Chorea haben trotz ihres neuronalen GABA-Defizits nicht häufiger Epilepsien als die Normalbevölkerung (62), was möglicherweise auf ätiologische und pathogenetische Unterschiede der GABA-Defizienz bei beiden Erkrankungen hinweist.

b) Hirngewebeuntersuchungen

Die Untersuchung der GABA-Konzentration im Gehirn von Patienten mit Epilepsie ergab widersprüchliche Ergebnisse, da teils niedrigere, teils ähnliche GABA-Werte im epileptogenen Herd im Vergleich zur Umgebung gefunden wurden (66, 95, 97). Die GABA-Transaminase, die Glutamatdecarboxylase (GAD) und die ^{3}H-GABA-Bindung fanden einige Untersucher im epileptogenen Gehirngewebe unauffällig (48, 60). In neueren Untersuchungen von Lloyd (40) wurde Hirngewebe von 23 Nichttumor- und 7 Tumorpatienten mit Epilepsie in Hinsicht auf die GAD-Aktivität, GABA-Transaminase und ^{3}H-GABA-Rezeptorbindung untersucht. Dabei wiesen 9 von 19 Nichttumorfällen und 4 von 5 Tumorfällen eine signifikante Erniedrigung der GAD-Aktivität im erkrankten Gewebe in Vergleich zum nicht veränderten Hirngewebe auf, was auf eine Population von Epilepsiepatienten mit einer erniedrigten Kapazität der GABA-Synthese und somit auf eine mögliche Dysfunktion der hemmenden Neuronenübertragung schließen läßt. Die GABA-Transaminase war nicht signifikant erniedrigt, somit scheint ein generalisierter Defekt der pyridoxalphosphatabhängigen Enzyme ausgeschlossen. Damit gelang zum ersten Mal der Nachweis einer erniedrigten GAD in sicher definiertem epileptogenen Gewebe. Frühere widersprüchliche Untersuchungen an GABA-Parametern (66, 97) scheinen fragwürdig zu sein, da die GABA-Parameter postmortalen Veränderungen unterworfen sind und die Gewebeproben nicht durch das Stereo-EEG als epileptogen identifiziert waren. Bei 10 von 18 Nichttumorfällen und

3 der 7 Tumorpatienten wurde eine erniedrigte ^{3}H-GABA-Bindung festgestellt.
Betrachtet man die Veränderungen in der ^{3}H-GABA-Bindung und der GAD-Aktivität zusammen, so hatten 14 von 23 (61 %) der Nichttumorfälle und 5 von 7 (71 %) der Tumorpatienten eine mögliche Beeinträchtigung der GABA-ergen-Neuronenübertragung. Werden beide, die Nichttumor- und Tumorgruppe kombiniert (30 Fälle), so zeigten 7 einen Verlust sowohl an der GAD-Aktivität und der ^{3}H-GABA-Bindung, bei 7 Patienten war nur die GAD erniedrigt und 6 Patienten wiesen eine isolierte niedrige ^{3}H-GABA-Bindung auf, was insgesamt 20 von 30 Fällen (67 %) mit beeinträchtigten GABA-Synapsen ergibt.

Abgeleitet von diesen Daten besteht eine Basis für die Hypothese, daß GABA-Agonisten therapeutisch brauchbare Antiepileptika sein könnten. In den Fällen eines GAD-Defizits könnten diese Verbindungen das Defizit in der GABA-Synthese überwinden, und in Fällen der erniedrigten GABA-Rezeptorbindung würden sie die optimale Stimulierung der verbliebenen Rezeptoren sicherstellen.
Tower berichtete schon früher, daß die in-vitro Zugabe von GABA oder L-Asparagin die niedrigere Glutamat- und GABA-Konzentration in Hirnschnitten von Patienten mit fokalen Anfällen korrigierte (92, 93, 94).

c) Weitere klinische Hinweise und Behandlungsergebnisse einiger Medikamente

Ein weiterer klarer Beleg für ein GABA-Defizit im Gehirn im Bereich der Epilepsien ist bei einem Patienten mit der familiären Vitamin B_6-abhängigen Epilepsie beschrieben worden, der in einem Status epilepticus verstarb (43). Es handelt sich dabei um generalisierte Anfälle, die kurz nach der Geburt auftreten, durch Antiepileptika nicht gut zu behandeln sind, auf Vitamin B_6 sofort ansprechen und eine langjährige Vitamin B_6-Substitution notwendig machen. Bei diesem Patienten wurde ein GABA-Mangel bei postmortaler Untersuchung des Gehirns festgestellt. Nach einzelnen Untersuchungen sind sowohl Vitamin B_6

wie auch GABA in diesen extrem seltenen Fällen in der Lage, sowohl das EEG wie auch die Anfälle zu bessern (94).

Seit den fünfziger Jahren ist die Zufuhr von GABA in zahlreichen Studien auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht worden (17, 20, 92, 94). Als Resultat ergab sich bei etwa einem Drittel der Patienten eine mindestens 75 %ige Reduktion der Zahl der Anfälle oder Anfallsfreiheit bei Einnahme von täglichen Dosen bis zu 0,8 g/kg GABA. Allerdings handelt es sich durchweg um unkontrollierte Studien und die Einnahme und die Interaktionen der meist zusätzlich gegebenen Antiepileptika sowie der Übertritt von GABA in den Liquor wurden nicht geprüft. Aufgrund tierexperimenteller Daten besteht Einigkeit, daß die polare GABA bei oraler Gabe nur bei gestörter Blut-Hirn-Schranke in nennenswertem Maße die Liquor- bzw. Gehirnkonzentration erhöht (34).
Bislang ist erst einmal an fünf Patienten mit einer unspezifischen Methode belegt worden, daß in der Tat wohl infolge einer gestörten Blut-Hirn-Schranke nach oraler GABA-Zufuhr ein Anstieg der Plasma- und Liquorkonzentration von GABA erfolgte (92). Die intravenöse Therapie ist von sofortigen z.T. erheblichen, vor allem vegetativen unerwünschten Wirkungen begleitet und daher nicht zu empfehlen (18, 93). Auch die orale Gabe ist mit einer Vielzahl von unerwünschten Wirkungen belastet, die allerdings bei längerer Behandlung abklingen (85, 92).
L-Glutamat ist als GABA-Prekusor wegen der schlechten Liquorgängigkeit nicht geeignet und die Glutamin-Gabe ist bislang nicht ausreichend geprüft worden (13, 14).

Der nachgewiesene Einfluß auf die GABA-erge Neuronenübertragung oder die GABA-vermittelten Funktionen der fest in die Behandlung von Epilepsien integrierten Medikamente wie die Benzodiazepine, Barbiturate, Diphenylhydantoin und Valproat mag ein weiterer Hinweis auf eine Störung des GABA-ergen Systems sein.

Von den anderen bekannten Verbindungen, die die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen, wurden bislang die GABA-Rezeptoragonisten Muscimol, Baclofen, THIP und Progabid klinisch geprüft. Muscimol erwies sich bei oraler Gabe von 7 - 10 mg/kg/Tag als zu toxisch, da es zu starken unerwünschten Wirkungen wie starker Sedierung, Schwindel, Verwirrtheit, lebhaften Träumen und zur Verstärkung von Halluzinationen und Wahnvorstellungen führte. Zusätzlich traten diffuse myoklonische Krämpfe und paroxismale Verlangsamungen im EEG auf (11, 84, 90). Baclofen kann ebenfalls anfallsfördernd wirken (69). THIP zeigte sich in der bisher einzigen vom Design her angreifbaren Studie an 9 Patienten mit Epilepsie keine signifikante antiepileptische Wirkung (68).
Progabid scheint in klinischen Untersuchungen tatsächlich eine antiepileptische Wirkung ohne übermäßige unerwünschte Wirkung zu entfalten.

2.3 Ergebnisse der Progabidtherapie

2.3.1 Nicht-kontrollierte Studien

Bisher wurde die antiepileptische Wirkung von Progabid in drei nicht-kontrollierten Studien von Baruzzi (1980) und Morselli (1980) an 36 epileptischen Patienten mit fokalen Anfällen (n = 16) und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (n = 20) untersucht, die alle nicht ausreichend auf andere Antiepileptika in therapeutischen Dosen ansprachen. Die Häufigkeit der Anfälle pro Patient reichte von täglich (n = 24) bis wöchentlich (n = 10) und 2 bis 3 Anfälle pro Monat (n = 2). 15 Patienten erhielten einen Monat lang und 21 Patienten für 2 Monate Progabid in Dosen von 1200 bis 2400 mg/Tag, dessen antiepileptische Wirkung mit einem zweimonatigen Kontrollzeitraum vor der ersten Progabidgabe verglichen wurde. Die vorangegangene Standardtherapie mit Phenobarbital (n = 28), Phenytoin (n = 18), Carbamazepin (n = 12), Valproinsäure (n = 9), Ethosuximid (n = 3) und Clonazepam (n = 1) wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant gehalten. 4 Patienten erhielten eine Progabidmonotherapie.
Von den 30 Patienten, die die Untersuchung abschlossen, zeigten 17 Patienten (47 %) eine Reduktion der Anfälle von 50 % und mehr, die sowohl fokale Anfälle (n = 9) als auch generalisierte Anfälle (n = 8) betraf. Die Höhe der Progabidplasmakonzentrationen reichte von 100 bis 2000 ng/ml ohne Korrelation zur antiepileptischen Wirkung. Die Plasmakonzentrationen begleitender Antiepileptika wurden nicht verändert gefunden. An unerwünschten Wirkungen traten Übelkeit und Magenbeschwerden in den ersten 15 Tagen in zwei Fällen auf. In jeweils zwei weiteren Fällen zeigte sich ein Blutdruckabfall und Müdigkeit, die nach Dosisreduktion von Progabid verschwanden. Ausscheidungsgründe für 6 Patienten waren eine Verschlechterung der klinischen Situation (n = 2), eine zwischenzeitliche Erkrankung (n = 3) und ein Umzug in eine andere Stadt (4, 59).

2.3.2 Kontrollierte Studien

Die im folgenden dargestellten kontrollierten Studien wurden nach einem einheitlichen Untersuchungsplan durchgeführt. Es sind alles Doppelblindstudien, in denen in zwei zeitlich entsprechenden Behandlungsperioden nacheinander Plazebo und Progabid oder Progabid und Plazebo zu der vor der Untersuchung bestehenden antiepileptischen Medikamentation hinzugegeben wurde. Die Behandlungsreihenfolge bei der Vergabe des Prüfmedikamentes wurde randomisiert. Während der Untersuchung wurden die Dosen der anderen Antiepileptika nicht verändert. Zwischen den einzelnen Behandlungsperioden erfolgte ein allmählicher Austausch zwischen Plazebo und Progabid. In der Dauer der Behandlungsperioden unterschieden sich die einzelnen Studien, was an entsprechender Stelle angegeben wird.

Loiseau und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit der Zugabe von 17 - 36 mg Progabid pro kg und Tag an 20 epileptischen Patienten (Altersbereich 4 - 47 Jahre), die bei Plasmakonzentrationen der Antiepileptika im therapeutischen Bereich mehr als einen Anfall pro Woche aufwiesen. Die schon vorbestehende antikonvulsive Behandlung bestand im Mittel aus 2,5 Antikonvulsiva pro Patient. Am häufigsten wurden Phenobarbital (n = 16), Carbamazepin (n = 11), Phenytoin (n = 7), Clobazam (n = 5) und Valproinsäure (n = 4) gegeben.
Die Patienten hatten komplexe fokale Anfälle (n = 16), 2 Patienten hiervon mit sekundärer Generalisierung und 4 Patienten generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Jede Behandlungsperiode dauerte 6 Wochen. Die Studie wurde mit 24 Patienten begonnen; 3 Patienten hiervon fielen wegen nicht mit Progabid im Zusammenhang stehenden Gründen aus. Ein Patient wurde während der Plazebophase aufgrund einer erhöhten Anfallsfrequenz nach Absetzen von Progabid aus der Studie herausgenommen. 9 der 20 Patienten (45 %) hatten eine um 48 bis 100 % erniedrigte Gesamtzahl der Anfälle während der Behandlung mit Progabid, 8 Patienten waren nicht gebessert und 3 wiesen mehr Anfälle auf. 7 von 16 Patienten (44 %) mit komplexen fokalen Anfällen

zeigten eine 50 - 100 %ige Reduktion dieser Anfallsart im Gegensatz zu 3 Patienten mit einer Zunahme der Anfälle. Sowohl die Reduktion der Gesamtanfälle als auch der komplexen fokalen Anfälle ist statistisch signifikant. Die Plasmaspiegel von Progabid reichten von 74 bis 1658 ng/ml mit einer schwachen Korrelation zur Progabiddosis. Keine Korrelation bestand zwischen der therapeutischen Wirkung und den Progabidplasmakonzentrationen. Ebenfalls änderten sich die Plasmakonzentrationen der anderen Antiepileptika nicht statistisch signifikant. Bei 10 Patienten konnten in der Progabidperiode und bei 5 Patienten in der Plazeboperiode unerwünschte Wirkungen beobachtet werden, die meist geringgradig und vorrübergehend waren. Sie bestanden aus Schläfrigkeit in 4 Fällen und aus Tremor, Mundtrockenheit, Gleichgewichtsstörungen, Anorexie, Euphorie, Depression und Ängstlichkeit in individuellen Fällen. Eine Verminderung der Progabiddosis um 15 - 20 % wurde nur zweimal erforderlich. Die laborchemischen Untersuchungen zeigten keine mit der Behandlung in Beziehung stehenden Veränderungen (42).

Van der Linden untersuchte 1981 die Wirksamkeit von Progabid an 20 geistig beeinträchtigen epileptischen Patienten im Alter von 19 bis 45 Jahren mit nur generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (n = 8) oder komplexen fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung. Die Anfallsfrequenz dieser Patienten vor dem Versuch reichte von täglichen Anfällen (n = 8) über tägliche bis wöchentliche (n = 5) und seltener als wöchentliche Anfälle (n = 7). Alle Patienten erhielten Antiepileptikakombinationen und zwar Carbamazepin (n = 20), Valproinsäure (n = 19), Phenytoin (n = 12), Clonazepam (n = 9), Phenobarbital (n = 6), Ethosuximid (n = 5) und einzelne Patienten Primidon oder Methsuximid. Die Studie enthielt eine Beobachtungsperiode von 4 Wochen und 2 Behandlungsperioden von jeweils 4 Wochen. Die Progabiddosis betrug 20 bis 30 mg/kg/Tag.

Klinisch gebessert wurden 9 von 20 Patienten eingeschätzt; 5 dieser Patienten hatten komplexe fokale Anfälle mit sekundä-

rer Generalisierung und 4 Patienten hatten nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Anstieg der gesamten Anfälle in der Plazeboperiode gegenüber dem vorangegangenen Beobachtungszeitraum, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen der Progabid- oder der Plazeboperiode. Eine deutliche Reduktion der komplexen fokalen Anfälle wurde beschrieben, allerdings ohne Angaben über die Signifikanz dieses Unterschiedes. Ebenfalls schienen die tonischen und tonisch-klonischen Anfälle vermindert, aber Absencen traten in der Progabidperiode statistisch signifikant vermehrt auf.
Die Hälfte der Patienten wies dosisabhängige unerwünschte Wirkungen unter der Progabideinnahme auf, hierzu gehörten Schläfrigkeit (n = 9), Hypotonie (n = 4), Hypersalivation (n = 2). Bei 7 Patienten war eine 15 - 30 %ige Dosisreduktion notwendig. Bei einem Patienten wurde ein Kleinhirnsyndrom durch eine Phenytoinintoxikation ausgelöst. Ein weiterer Patient zeigte in Verbindung mit einem Fieberanstieg eine Erhöhung des Hämatokrits, der Leukozytenzahl, der alkalischen Phosphatase, der Gammaglutamyltransferase (γ-GT), der Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT) und der Serumglutamatoxalazetattransaminase (SGOT) während der Progabidperiode. Die Progabidplasmakonzentrationen reichten von 119 bis 945 ng/ml in Proben, die um 8.00 Uhr abgenommen worden waren, und von 35 bis 2028 ng/ml in um 16.00 Uhr gewonnenen Proben. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Plasmakonzentration.
Die Phenytoinplasmakonzentrationen waren unter Progabid gegenüber der Plazeboperiode signifikant erhöht, und bei 8 der 12 Patienten, die Phenytoin einnahmen, betrug die Erhöhung der Phenytoinplasmakonzentrationen mehr als 25 % (96).

Die antiepileptische Wirkung der Gabe von 20 - 30 mg Progabid pro kg und Tag über 3 Monate prüften Dam und Mitarbeiter 1983 an 20 erwachsenen ambulanten Patienten mit komplexen fokalen Anfällen (n = 19), von den 5 Patienten zusätzlich sekundär generalisierte Anfälle hatten. 1 Patient hatte einfache foka-

le Anfälle. Die Häufigkeit der Anfälle betrug mindestens zwei Anfälle pro Monat und die Dauer der Epilepsie im Durchschnitt 23 Jahre. Drei Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Bei 1 Patienten stieg die Anfallsfrequenz stark in der Plazeboperiode an, das Ausscheiden der restlichen 2 Patienten stand nicht mit der Behandlung im Zusammenhang. Die Plasmaspiegel der Standardmedikamente wurden während der Studie möglichst konstant gehalten. Als Standardantiepileptika erhielten die Patienten Carbamazepin (n = 17), Valproinsäure (n = 6), Phenobarbital (n = 3), Phenytoin (n = 2), Chlorpromazin (n = 2) und Clorazepat (n = 2).

In den Ergebnissen ergab der Vergleich der Anfallszahlen zwischen Progabid- und Plazeboperiode keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Ein Trend zu weniger sekundär generalisierten Anfällen war ebenfalls nicht signifikant.

Weiterhin ergab die statistische Analyse einen signifikanten Carry-over-Effekt, der damit zusammenhing, daß die Patienten, die in der ersten Behandlungsperiode Progabid erhalten hatten, eine insgesamt höhere Anfallsfrequenz in beiden Behandlungsperioden und vor dem Versuch aufwiesen, als die Patienten, die die Untersuchung mit Plazebo begannen.

Der Mittelwert der Progabidplasmakonzentration betrug 752 ng/ml (Bereich 391 - 2018 ng/ml). Bei den begleitenden Antiepileptika war die Plasmakonzentration von Carbamazepin während der Progabidperiode statistisch signifikant erniedrigt, allerdings in einem geringen Ausmaß, so daß die Untersucher dies nicht als klinisch bedeutsam werteten. Ein Patient zeigte einen deutlichen Anstieg der Phenytoinplasmakonzentrationen. Die Enzephalographiebefunde wiesen keine deutlichen Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsperioden auf. Die unerwünschten Wirkungen unterschieden sich nicht in der Häufigkeit und den Symptomen beim Vergleich der Plazebo- und Progabidperiode. Am häufigsten wurden Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Schlaflosigkeit beobachtet, deren milder und vorübergehender Verlauf keine Veränderung der Behandlung notwendig machte (16).

In der Studie von Martinez-Lage (1984) wurden 19 bis 36 mg Progabid pro kg und Tag zur Standardtherapie bei 20 jungen epileptischen Patienten für 6 Wochen gegeben. 5 Patienten schieden aus nicht mit der Behandlung zusammenhängenden Gründen aus. Die 15 Patienten, die die Studie beendeten, hatten komplexe fokale Anfälle (n = 7) teilweise mit sekundärer Generalisierung (n = 6) und nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle (n = 2). Die Anfallsfrequenz betrug mehr als 1 Anfall pro Woche bei einer durchschnittlichen Epilepsiedauer von 21 Jahren. Die begleitenden Antiepileptika wie Phenobarbital (n = 12), Valproinsäure (n = 10), Carbamazepin (n = 7), Clonazepam (n = 2) und Ethosuximid (n = 2), deren Anzahl im Mittel 2,2 Medikamente betrug, wurden während der Untersuchung nicht verändert.

Eine statistisch signifikante Verbesserung unter Progabid, verglichen mit Plazebo, zeigte sich sowohl in der globalen klinischen Einschätzung und der Gesamtanfallszahl mit einer Anfallsreduktion von 45 bis 58 % bei 2 Patienten sowie von 88 bis 97 % bei 6 Patienten. Nach Anfallsart aufgeschlüsselt wurden ebenfalls die komplexen fokalen Anfälle, die primär generalisierten Anfälle und die Absencen statistisch signifikant gebessert. Unerwünschte Wirkungen traten isoliert in der Plazeboperiode bei 3 Patienten und in der Progabidperiode bei 4 Patienten auf. Bei einem Patienten fiel in beiden Behandlungsperioden Aggressivität auf.

Weitere Symptome unter Progabid waren Übelkeit und Erbrechen (n = 2), Schwindel (n = 1) und fragliche Dysarthrie (n = 1). In zwei Fällen wurde die Progabiddosis um 25 - 30 % reduziert. Die laborchemischen Untersuchungen zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen.

Der klinische Verlauf korrelierte nicht mit den Plasmakonzentrationen von Progabid, die von 50 bis 1476 ng/ml reichten. Bei den begleitenden Antiepileptika zeigte sich eine signifikante Erhöhung in den Plasmakonzentrationen von Phenobarbital während der Progabidperiode (44).

In der Untersuchung von Kulakowski (1984) erhielten 18 Kinder Progabid in den täglichen Dosen von 22 bis 32 mg pro kg für 5 Wochen zusätzlich zu ihren Standardantiepileptika, deren häufigstes Medikament Valproinsäure (n = 15) war. Die Kinder hatten generalsierte tonisch-klonische Anfälle (n = 10) und komplexe fokale Anfälle (n = 8). Ätiologische Faktoren waren bei 12 Kindern eine spastische Zerebralparese verbunden mit einer geistigen Beeinträchtigung, sowie bei 6 Kindern eine schwere Enzephalopathie im Zusammenhang mit einer zerebralen Mißbildung,einer Chromosomenaberration oder einen genetischen Defekt.
6 von 10 Patienten (60 %) mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und 3 von 8 Patienten mit komplexen fokalen Anfällen wiesen eine Anfallsreduktion von mehr als 60 % (n = 5) oder eine Anfallsfreiheit (n = 4) während der Progabidgabe im Vergleich zur Plazebogabe auf. Dies Ergebnis ist für die generalisierten Anfälle statistisch signifikant. Die Enzephalographiebefunde besserten sich unter Progabid bei 13 von 18 Patienten. Das Verhalten der Kinder wurde durch das Progabid in 7 Fällen günstig beeinflußt. Dieser positive psychotrope Effekt schien sich bei Progabiddosen von ungefähr 20 mg/kg/Tag einzustellen. Bei höherer Dosierung traten in einigen Fällen unerwünschte Wirkungen wie Agitiertheit und Aggressivität auf. Eine vorrübergehende mittelgradige Erhöhung der Lebertransaminasen wurde bei 2 Patienten beobachtet. Plasmakonzentrationen von Progabid oder anderen Antiepileptika wurden nicht angegeben (33).

Faßt man die Ergebnisse der angeführten Studien zusammen, so ergibt sich hinsichtlich der antiepileptischen Wirkung von Progabid ein uneinheitliches Bild. Eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$) der Zahl der Gesamtanfälle und der komplexen fokalen Anfälle konnte nur in 2 der 5 kontrollierten Studien unter Progabid gefunden werden (42, 44). Für generalisierte tonisch-klonische Anfälle bestand in 3 Studien (16, 42, 96) ein nicht signifikanter Trend zu weniger Anfällen, während 2 Untersucher eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) dieser Anfallsart

beschrieben (33, 44). Statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren Absencen in einer Studie vermehrt (96), in einer anderen Studie vermindert (44).
Die globale klinische Einschätzung zeigte in 2 Studien (42, 44) signifikante ($p < 0,05$) positive Ergebnisse. In einer weiteren Studie waren 9 von 20 Patienten klinisch gebessert ohne Signifikanzangabe (96). In einer Untersuchung (16) zeigte sich kein signifikanter Unterschied gegenüber der Plazeboperiode und eine Untersuchung (33) enthält hierüber keine Angaben.
Die elektroenzephalographischen Befunde zeigten keine Unterschiede in zwei Studien (16, 42) und wurden in 2 weiteren Studien nicht angegeben. Ein Untersucher (33) fand bei 13 von 18 Patienten eine Verbesserung der Enzephalographiebefunde in der Progabidperiode.
Die beschriebenen, meist milden unerwünschten Wirkungen waren vorübergehend und sprachen auf eine Dosisreduktion an. Eine Zusammenstellung der unerwünschten Wirkungen von den Studien, die Fallangaben machen, zeigt die Tabelle 10.

Ohne Angabe der Patientenzahl wurde über Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Schlaflosigkeit bei erwachsenen Patienten, sowie über Agitiertheit und Aggressivität bei verhaltensgestörten Kindern berichtet. Für ein Kleinhirnsyndrom war eine Phenytoinintoxikation verantwortlich.

Eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration der begleitenden Antiepileptika wurde für Phenytoin (96) sowie für Phenobarbital (44) gefunden. Ebenfalls wurde eine Phenytoinintoxikation von einem anderen Untersucher beschrieben (16). Eine signifikante Erniedrigung der Carbamazepinplasmakonzentration zeigte sich in einer Studie (16).

Laborchemische Untersuchungen fanden in drei Fällen die Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT) und die Serumglutamatoxalazetattransaminase (SGOT), sowie bei einem dieser Patienten zusätzlich die alkalische Phosphatase und die Gammaglutamyltransferase (γ-GT) erhöht. Genaue Werte wurden nicht angegeben.

Häufigkeit %	n	Symptome	n
34	29/85	Müdigkeit	15
		Hypotonie	6
		Übelkeit	4
		Magenbeschwerden	2
		Erbrechen	2
		Hypersalivation	2
		Mundtrockenheit	1
		Schwindel	1
		Gleichgewichtsstörung	1
		Tremor	1
		Anorexie	1
		Euphorie	1
		Depression	1
		Ängstlichkeit	1
		Aggressivität	1
		Dysarthrie	1

Tabelle 10: Unerwünschte Wirkungen von Progabid (3 nicht-kontrollierte Studien, 3 kontrollierte Studien)

Die Progabiddosen reichten von 17 bis 36 mg/kg/Tag ohne Korrelation zu den Progabidplasmakonzentrationen, die zwischen 35 bis 2038 ng/ml lagen.
Auch bestand kein Zusammenhang zwischen den klinischen Verbesserungen und der Progabidplasmakonzentration, so daß ein therapeutischer Bereich für Progabidplasmakonzentrationen nicht angegeben werden kann.

3. FRAGEN DER UNTERSUCHUNG

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1) Hat die Zugabe von Progabid zur Standardtherapie eine antiepileptische Wirkung bei pharmakoresistenten Patienten mit fokalen Anfällen?

2) Welche unerwünschten Wirkungen werden beobachtet?

3) Welchen Stellenwert hat Progabid in der medikamentösen Therapie von Patienten mit fokalen Anfällen?

4. PATIENTEN UND METHODIK

Die Untersuchung wurde in der Abteilung für Neurologie im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität von Berlin vom Januar 1982 bis Februar 1984 an 22 ambulanten pharmakoresistenten Patienten mit fokalen Anfällen durchgeführt.

Untersuchungsplan

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine Doppelblindstudie mit zwei sich überkreuzenden Behandlungsperioden von jeweils dreimonatiger Dauer, in denen Progabid oder Plazebo zur bisherigen antiepileptischen Standardtherapie hinzugegeben wurde. Die Reihenfolge von Plazebo und Progabid wurde randomisiert. Die Behandlungsperioden wurden allmählich innerhalb von 10 - 14 Tagen ausgetauscht. Den Behandlungsperioden ging eine zweimonatige Beobachtungsphase mit den Standardmedikamenten in unveränderter Dosierung voraus.
Die Ergebnisse von 19 Patienten wurden zur Erfolgsbestimmung herangezogen.

4.1 Auswahl der Patienten

2 Wochen vor der ersten Progabid- oder Plazebogabe wurden folgende Daten erhoben:

Einschlußkriterien für die Untersuchung waren:

- 16 - 76 Jahre alte Erwachsene
- Ambulante Patienten
- Seit mindestens einem Jahr in der Epilepsieambulanz bekannt und als zuverlässig in der Befolgung der Therapie eingeschätzt
- Komplexe fokale Anfälle
- Mehr als 1 komplexer fokaler Anfall pro Monat während der letzten Monate unter optimaler antiepileptischer Behandlung, dokumentiert durch die Bestimmung der Plasmaspiegel der Antiepileptika
- Konstante antiepileptische Behandlung in den letzten 2 Monaten
- Keine progrediente neurologische Erkrankung
- Keine Drogen- oder Alkoholabhängigkeit
- Keine schwere psychiatrische Erkrankung
- Keine Herzinsuffizienz
- Diastolischer Blutdruck unter 110 mm Hg
- Kein insulinabhängiger Diabetes
- Leberfunktion innerhalb der normalerweise beobachteten Werte bei chronisch behandelten Epilepsiepatienten
- Keine Niereninsuffizienz (Kreatinin $\leq$ 130 μmol/ml)
- Keine Schwangerschaft oder fehlende Empfängnisverhütung, kein Stillen

Alle Patienten wurden über die Art und den Verlauf der Studie sowie über mögliche Risiken ausführlich informiert und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Ausschlußkriterien

Zu den Kriterien für die vorzeitige Beendigung der Untersuchung gehörten:

- Der Wunsch des Patienten
- Starke klinische Verschlechterung unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite der Anfallsfrequenz, die von den einzelnen Patienten während der 6 Monate vor Eintritt in die Untersuchung gezeigt wurde oder ein Status epilepticus
- Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die vom behandelnden Neurologen oder vom Patienten als möglicherweise lebensbedrohend oder gefährlich eingeschätzt wurden
- Möglicherweise gefährliche Veränderungen der Blut-Laborwerte auf das 3fache des Normalwertes,z.B. der Leberenzyme SGOT, SGPT

Veränderungen der Blutwerte, die normalerweise bei chronisch behandelten Epilepsiepatienten beobachtet werden (z.B. leichte Erniedrigung der Leukozytenzahl, mittlere Erhöhung der alkalischen Phosphatase, erhöhte Gammaglutyamyltransferase (γ -GT), usw.) wurden nicht als Ausschlußkriterien gewertet.

4.2 Datenerfassung

Neben den Geburtsdaten wurden Daten über das Geschlecht, das Körpergewicht, den ehelichen Status, die Schulbildung und den ausgeübten Beruf erhoben.
Die Anfallsart wurde entsprechend der internationalen Klassifikation als komplex fokal, einfach fokal und sekundär generalisiert eingeteilt und die durchschnittliche monatliche Anfallsfrequenz in den 6 Monaten, die der Untersuchung vorausgingen, wurde ermittelt.

Weiterhin erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung:

I Familienanamnese in Hinsicht auf Anfallsleiden oder psychiatrische Erkrankungen

II Eigenanamnese

A Perinataler Zeitraum
mit Fragen nach
Entbindung
Frühgeburt
Neonataler Hypoxie
Risikoschwangerschaft
Geburtshilflichem Zwischenfall
Fieberkrämpfen

B Gynäkologische Anamnese
Alter bei Einsetzen der Menarche
Regelmäßigkeit der Menstruation

C Physiologische Anamnese
Ernährungsgewohnheiten
Alkoholkonsum
Drogensucht
Rauchgewohnheiten
Mentale Retardierung und Grad der
mentalen Retardierung

Schulleistungen (falls noch Schüler)
Soziale Selbständigkeit

D Erkrankungen
Schädel- oder Hirnverletzungen
Neurologische Erkrankungen
Hypoglykämie
Synkope
Andere schwerwiegende Erkrankungen

E Weiterhin wurde eine kurze Anamnese der Epilepsie mit dem Datum des Beginns und dem Alter bei Beginn erfaßt und Angaben über die Ätiologie der Epilepsie in der Krankengeschichte ausgewertet.

Ätiologische Faktoren

Prenatal
1. unbekannt
2. genetisch
3. fetale Infektion
4. mütterliche Erkrankung
5. andere ...

Perinatal
1. unbekannt
2. Trauma
3. Hypoxie
4. Ikterus
5. Infektion
6. Frühgeburt
7. andere ...

Postnatal
1. unbekannt
2. primäre Infektion
3. Infektion und sek. Enzephalopathie
4. Trauma
5. vaskuläre Ursachen
6. toxische Enzephalopathie
7. metabolische Enzephalopathie

8. degenerative Erkrankung
9. Tumor
10. prolongiertes Fieber
11. andere ...

Nach anfallsauslösenden Ursachen wurde gefragt, wie

Schlaf
Aufwachphase
Absetzen der Medikamente
Fieber
Menstruation
Schlafentzug
verlängertes Fasten

F Die Ergebnisse des ersten EEG's, das derzeitige Lebensalter und die EEG-Veränderungen im Laufe der Zeit wurden festgehalten.

G Ebenfalls wurden andere Untersuchungsergebnisse wie
Röntgenuntersuchung des Schädels
Angiographie der Hirngefäße
Luftenzephalographie
Computertomographie des Schädels
Liquoruntersuchungen
dokumentiert.

H Die Dosis der Antiepileptika und deren Wirkung und Nebenwirkung während der vergangenen Behandlung wurde protokolliert.

Am ersten Tag der Untersuchung wurde die Zahl der Anfälle der letzten 2 Wochen erhoben. Bei den von nun an in zweiwöchentlichem Abstand stattfindenden Sprechstunden erfolgte jeweils:

a) eine körperliche Untersuchung mit Messen des Körpergewichtes, der Pulszahl und des Blutdruckes im Stehen und im Liegen,

b) eine Zählung der Anfälle der vergangenen 2 Wochen, unterteilt nach Anfallsart und der Gesamtzahl anhand des Anfallskalenders, sowie Veränderungen der Anfallssymptome,

c) eine neurologische Untersuchung,bei der vor allem auf Nystagmus, Ataxie, Tremor und Schläfrigkeit geachtet wurde,

d) eine Dokumentation anderer unerwünschter Wirkungen,

e) eine Niederlegung der Dosen des Prüfungsmedikamentes und der begleitenden Antiepileptika,

f) eine Überprüfung der Compliance anhand einer Tablettenzählung von Progabid oder Plazebo,

g) eine Blutabnahme zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Progabid und seines Hauptmetaboliten SL 75 102 sowie der begleitenden Antiepileptika,

h) eine Blutuntersuchung in 2 - 4wöchigem Abstand:
Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT), Serumglutamatoxalazetattransaminase (SGOT), Gesamtbilirubin, Gammaglutamyltransferase (γ-GT), alkalische Phosphatase, Triglyceride, Cholesterin, Blutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, anorganischer Phosphor und Calzium.
Im Urin wurden der pH-Wert, Eiweiß, Zucker und Harnsediment untersucht,

i) eine klinische umfassende Einschätzung, in die Zahl und Schwere der Anfälle, sowie die Schwere der unerwünschten Wirkungen einging.

Jeweils am Ende der 3monatigen Behandlungsperiode erfolgte eine EEG-Untersuchung.

4.3 Klinische Daten der Patienten und Ablauf der Untersuchung

18 von 22 Patienten schlossen die Studie ab. 2 Patienten nahmen die Medikamente unzuverlässig ein und äußerten den Wunsch, abzubrechen. Bei einem Patienten entstanden begründete Zweifel an der Richtigkeit der Anfallszählung und 1 Patient (Nr. 18) zeigte nach vorangegangener Cholezystektomie und nach zweimonatiger Progabidgabe über das vierfache der Norm erhöhte Transaminasen, eine über das 17fache erhöte γ-GT und eine über das zweifache erhöhte alkalische Phosphatase. Nach dem Absetzen von Progabid normalisierten sich die erhöhten Blutwerte innerhalb von 6 Wochen. Die Daten dieses Patienten wurden zur Wirksamkeitsbestimmung von Progabid herangezogen.

Von den Patienten, die die Studie beendeten (inklusive Nr. 18) waren 8 Frauen und 11 Männer im Alter von 26 bis 76 Jahren (Mittelwert 41 Jahre). Die Dauer der Epilepsie reichte von 4 bis 42 Jahre (Mittelwert 21 Jahre). Ein Patient (Nr. 8) durchlief die Studie nach achtmonatigem Abstand ein zweites Mal (Nr. 12) mit höherer Progabiddosierung.
Bis auf einen Patienten (Nr. 7) mit Jackson-Anfällen wiesen alle Patienten komplexe fokale Anfälle auf, die auf die Behandlung mit Phenytoin, Penobarbital, Primidon, Carbamazepin, Keto-Carbamazepin, Clobazam oder Valproinsäure als alleiniges Medikament oder in Kombination nicht anfallsfrei wurden, obwohl die Dosis der medikamentösen Behandlung bis zur Grenze der klinischen Verträglichkeit erhöht worden war.
14 Patienten hatten zusätzlich sekundär generalisierte Anfälle, meist tonisch-klonische Anfälle und 2 dieser Patienten wiesen zusätzlich einfache fokale Anfälle auf. Die mittlere monatliche Anfallsfrequenz in den 6 Monaten vor der Studie betrug 12,1 (Werte von 1,0 - 57).

Vor der Untersuchung wurden 10 Patienten mit einem Antiepileptikum behandelt, entweder Carbamazepin, Keto-Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon (Nr. 2, 5, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19).

6 Patienten nahmen 2 Medikamente ein, entweder Carbamazepin, Keto-Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Valproinsäure in Kombination (Nr. 1, 7, 8, 10, 16, 18). 3 Patienten erhielten eine Kombination von 3 Medikamenten (Nr. 3, 4, 6), nämlich Carbamazepin, Keto-Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Clobazam. Der Mittelwert betrug 1,6 Antiepileptika pro Patient.

Bei einem Patienten (Nr. 5) mit Monotherapie erfolgte ein teilweiser Austausch von Keto-Carbamazepin gegen Progabid. Von 3 Patienten mit 2 Antiepileptika wurde bei 2 Patienten (Nr. 8, 7) Keto-Carbamazepin und bei Patient Nr. 1 Primidon gegen Progabid ausgetauscht. Ein Austausch von Keto-Carbamazepin erfolgte ebenfalls bei 2 Patienten (Nr. 3, 4) mit 3 Antiepileptika.

Progabid wurde in 300 mg Tabletten in einer täglichen Dosis von 32 mg/kg (Bereich 16 - 63) verabreicht. Die Plazebotabletten waren identisch in Aussehen und Geschmack. 8 Patienten erhielten die Medikamentenreihenfolge Progabid - Plazebo, 11 Patienten die Reihenfolge Plazebo - Verum (Tabelle 11, 11a).

Die Dosierung von Progabid oder Plazebo erfolgte in der ersten Behandlungsperiode meist innerhalb von 4 Wochen; blieben unerwünschte Wirkungen aus, wurde die Dosis in der Regel gesteigert. Die Behandlungsperioden wurden innerhalb von 10 - 14 Tagen ausgetauscht. Die begleitende Medikation blieb während der Stabilisierungsphase, der Plazebo- und der Progabidperiode möglichst unverändert, außer unerwünschte Wirkungen und toxische Plasmakonzentrationen zwangen dazu.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahr)	Epilepsie-dauer	Gewicht	Anfalls-art	Progabid mg/Tag	Progabid mg/kg/Tag
1	w	26	16	67	KF, GM	1500	22
2	m	44	4	84	KF, GM	1800 2100	21 25
3	w	37	11	54	KF	1500	28
4	w	43	43	66	KF, GM	1800	27
5	m	37	27	73	KF, GM	1200	16
6	m	76	18	64	KF	1200 900	19 14
7	m	31	6	67	EF, GM	4200	63
8	m	38	20	77	KF, GM	1800	23
9	m	31	20	79	KF, GM	1800	23
10	m	34	27	73	EF, KF, GM	1500	21
11	w	44	19	64	EF, KF, GM	1200	19
12	m	38	20	75	KF, GM	3000	40
13	w	57	22	73	KF	3000 2400	41 33
14	w	44	34	71	KF, GM	3000	42
15	m	24	23	77	KF	3000	39
16	m	48	36	100	KF, GM	3000	30
17	w	54	19	88	KF, GM	3000	34
18	m	41	19	81	KF	3000	37
19	w	26	24	73	KF, GM	3000	41
Mittelwert		41	21	74		2300	32
Bereich		26 - 76	4 - 43	54 - 100		1200 - 4200	16 - 63

EF = einfache fokale Anfälle
KF = komplexe fokale Anfälle
GM = Grand mal (generalisierte tonisch-klonische Anfälle)

Tabelle 11: Klinische Daten der 19 Patienten

Patient	Behandlungs-reihenfolge	Ätiologische Faktoren	Begleitende Erkrankung	Begleitende Antiepileptika (mg/Tag)
1	P-V	-	-	PRM (750-0), CBZ (1650)
2	P-V	Trauma	-	PHT (475)
3	V-P	prenatale mütterliche Erkrankung	-	K-CBZ (1500-0), PHT (300), PB (100)
4	P-V	Infektion und sek. Enzepha-lopathie	-	K-CBZ (1800-0), PHT (375), Clobazam (10)
5	P-V	prolongiertes Fieber	-	K-CBZ (1800-900)
6	V-P	-	-	PHT (275), PB (200), CBZ (300)
7	P-V	Infektion und sek. Enzepha-lopathie	-	K-CBZ (4200-0), PB (300)
8	P-V	-	-	K-CBZ (1500-0), PB (200)
9	P-V	perinatale Hypoxie	-	CBZ (1800)
10	V-P	neonatale Hypoxie	-	CBZ (1800-1650), VPS (1500)
11	P-V	-	-	CBZ (1800)
12	V-P	-	-	PB (200)
13	P-V	-	-	PHT (300-250)
14	V-P	-	-	CBZ (1500)
15	V-P	Trauma	-	PRM (1625-1375)
16	V-P	Verdacht auf Tumor	-	PHT (300), CBZ (1800)
17	P-V	-	-	CBZ (1500-1200)
18	P-V	Hirnembolie	Mitral- und Aortenklappen-insuffizienz	PHT (400), PB (100)
19	V-P	postnatales prolongiertes Fieber	-	CBZ (2400)

CBZ = Carbamazepin, K-CBZ = Keto-Carbamazepin, PB = Phenobarbital, PHT = Phenytoin, PRM = Primidon, VPS = Valproinsäure
V = Progabid, P = Plazebo

Tabelle 11a: Klinische Daten der 19 Patienten

4.4 Bestimmung der Plasmakonzentrationen

Die Messungen von Progabid und seines Hauptmetaboliten SL 75102 wurden von L.E.R.S., Laboratoires d'Etudes de Recherches Scientifiques, Paris, mit der gaschromatographischen Methode nach Gillet (24) durchgeführt. Die Plasmakonzentrationsbestimmungen der anderen Antiepileptika erfolgte im Antiepileptika-Labor der Neurologischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg mit der Enzym immunoassay technique (EMIT) (5). Zur ständigen Qualitätskontrolle nimmt das Antiepileptika-Labor am Ringversuch von Prof. Richens, London, teil (71).

4.5 Statistische Auswertung

Die Zahl der Anfälle und die Plasmakonzentration der Basismedikamente wurden nach dem zweiseitigen Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verglichen. Der Unterschied zweier Stichproben wird als signifikant bezeichnet, wenn er auf dem 5 % Niveau ($p < 0,05$) gesichert ist.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen der Summe von Progabid und Sl 75102 und der Anfallsreduktion wurde der Spearmansche Rang-Korrelationskoeffizient bestimmt.

Die Einschätzung der antiepileptischen Wirkung von Progabid in Abhängigkeit zur Komedikation von Carbamazepin wurde nach dem Fisher-Test vorgenommen (73).

5. ERGEBNISSE

5.1 Antiepileptische Wirkung von Progabid

19 Patienten beendeten die Untersuchung. Die mittlere Dosis von Progabid betrug 32 mg/kg. Die Ätiologie der Epilepsie und die Standardantiepileptika sind in Tabelle 11 angegeben.

5.1.1 Zahl der Anfälle

Die Zahl der Anfälle in den 6 Monaten vor der Untersuchung, sowie während der Plazebo- und der Progabidgabe sind getrennt nach Anfallsarten und nach dem Monat der Progabidgabe detailliert in Tabelle 12 aufgeführt. 12 von 19 Patienten (63 %) (Nr. 1, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 18, 19) hatten weniger Anfälle unter Progabid als unter Plazebo. Bei einem Patienten (Nr. 6) blieb die Anfallszahl unverändert (Tabelle 12).
Die Verringerung der Anfallsfrequenz betrug in einem Fall (Nr. 4) 58 %, in zwei Fällen (Nr. 15, 18) 43 %, in 5 Fällen (Nr. 7, 8, 12, 13, 16) zwischen 19 - 24 % und in 4 Fällen (Nr. 1, 3, 5, 19) zwischen 2 und 18 %.
6 Patienten (Nr. 2, 9, 10, 11, 14, 17) wiesen einen Anstieg der Anfallszahl auf, der in 2 Fällen über 50 % betrug (Nr. 17 200 %, Nr. 9 64 %).
1 Patient (Nr. 11) hatte 35 % mehr Anfälle und bei 3 Patienten (Nr. 2, 10, 14) betrug der Anstieg der Anfallszahl zwischen 16 und 23 % (Tabelle 13, Abbildung 1).
4 Patienten hatten während der Laufzeit der Untersuchung zusätzlich Grand mal-Anfälle, die bei 2 Patienten mit einem Anstieg der Anfallszahl (Nr. 9, 17) nur unter Progabid auftraten. Dies konnte ebenfalls bei einem Patienten (Nr. 5) mit einer minimalen Anfallsreduktion beobachtet werden. Ein Patient (Nr. 10),der Grand mal-Anfälle in beiden Behandlungs-

perioden aufwies, zeigte eine geringfügige Zunahme dieser Anfallsart unter Progabid (Tabelle 12).
Betrachtet man die prozentuale Veränderung der Anfallszahl der komplexen fokalen Anfälle, so stellt sich das Ergebnis für die Progabidperiode, verglichen mit der Plazeboperiode, insgesamt ähnlich wie das Ergebnis für alle Anfälle dar. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 10),mit einem Anstieg aller Anfälle von 19 %, nahmen die komplexen fokalen Anfälle um 29 % ab (Tabelle 13, Abbildung 2).

Insgesamt ergab sich sowohl für die Anzahl aller Anfälle, als auch aufgeschlüsselt nach einzelnen Anfallsarten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Plazebo- und Progabidperiode (Tabelle 14).
Auch unter Herausnahme der 14tägigen Austauschphase von Plazebo und Verum änderte sich dies Ergebnis nicht (Tabelle 13a, 14a).

Pat.-Nr.	letzte 6 Monate pro Monat			letzte 2 Wochen	Plazebo				Progabid						
	total	F	SG		KF	EF	SG	total	KF	EF	SG	total	1. Monat	2. Monat	3. Monat
1	16,1	16,1	-	6	65	-	-	65	53	-	-	53	24	16	13
2	57,0	57,0	-	32	190	-	-	190	234	-	-	234	70	85	79
3	1,0	1,0	-	1,0	16	-	-	16	15	-	-	15	8	4	3
4	5,2	5,2	-	2,0	31	-	-	31	13	-	-	13	4	5	4
5	10,3	10,3	-	5	47	-	-	47	44	-	2	46	KF 18	KF 17 SG 1	KF 9 SG 1
6	1,5	1,5	-	0	9	-	-	9	9	-	-	9	4	5	0
7	5,3	5,3	-	5	-	27	-	27	-	21	-	21	EF 8	EF 8	EF 5
8	17,3	17,3	-	10	42	-	-	42	32	-	-	32	15	6	11
9	6,3	5,5	0,8	3	14	-	-	14	21	-	2	23	KF 5 SG 1	KF 12 SG 1	KF 4
10	6,4	0,8	5,6	5	7	-	9	16	5	4	10	19	KF 3 EF 2	KF 2 EF 2 SG 9	SG 1
11	24,8	24,8	-	10	51	-	-	51	69	-	-	69	20	28	21
12	14,7	14,5	0,2	7	43	-	-	43	34	-	-	34	10	16	8
13	2,8	2,8	-	2	9	-	-	9	7	-	-	7	4	1	2
14	8,7	8,7	-	4	25	-	-	25	29	-	-	29	11	11	7
15	4,5	4,5	-	2	14	-	-	14	8	-	-	8	1	5	2
16	28,8	28,8	-	25	152	-	-	152	122	-	-	122	46	45	31
17	3,5	2,3	1,2	0	3	-	-	3	6	-	3	9	0	KF 3 SG 1	KF 3 SG 2
18	9,2	9,2	-	5	21	-	-	21	12*	-	-	12*	4	4	4*
19	6,3	6,3	-	4	26	-	-	26	24	-	-	24	11	6	7
$\bar{x}$	12,1	11,7	1,9	6,7	42,5	27	9	42,2	40,9	12,5	4,2	41	14,12**	15,42**	11,42**
SD	±13,3	±13,5	±2,46	±8,25	±50,2			±48,6	±56,2			±54,3	±17,2	±19,8	±18,0

F = fokale Anfälle; EF = einfache fokale Anfälle; KF = komplexe fokale Anfälle;
SG = sekundär generalisierte Anfälle

*Zahlen aus den Ergebnissen der 2monatigen Progabidgabe extrapoliert

**Mittelwerte aller Anfälle

Tabelle 12: Übersicht über die Anfallszahlen der 19 Patienten aufgeteilt nach den mittleren Anfallszahlen in den letzten 6 Monaten und den Anfallszahlen der letzten 2 Wochen vor der Untersuchung, sowie während der Plazebo- und Progabidperiode und dem Monat der Progabidgabe getrennt nach Anfallsarten

Pat.-Nr.	Gesamtanfallszahl in %	komplexe fokale Anfälle in %
1	- 18	- 18
2	+ 23	+ 23
3	- 6	- 6
4	- 58	- 58
5	- 2	- 6
6	± 0	± 0
7	- 22	-
8	- 24	- 24
9	+ 64	+ 50
10	+ 19	- 29
11	+ 35	+ 35
12	- 22	- 22
13	- 22	- 22
14	+ 16	+ 16
15	- 43	- 43
16	- 20	- 20
17	+ 200	+ 100
18	- 43	- 43
19	- 8	- 8

Tabelle 13: Prozentuale Veränderung der Anfallszahl während der Progabidperiode verglichen mit der Plazeboperiode

Pat.-Nr.	Gesamtanfallszahl in %	komplexe fokale Anfälle in %
1	- 13	- 13
2	+ 30	+ 30
3	- 7	- 7
4	- 61	- 61
5	- 2	- 7
6	± 0	± 0
7	- 23	-
8	- 6	- 6
9	+ 75	+ 58
10	+ 19	- 29
11	+ 35	+ 35
12	- 12	- 12
13	- 25	- 25
14	+ 4	+ 4
15	- 22	- 22
16	- 18	- 18
17	+ 200	+ 100
18	- 43	- 43
19	- 4	- 4

Tabelle 13a: Prozentuale Veränderung der Anfallszahl während der Progabidperiode verglichen mit der Plazeboperiode unter Herausnahme der 14tägigen Austauschphase

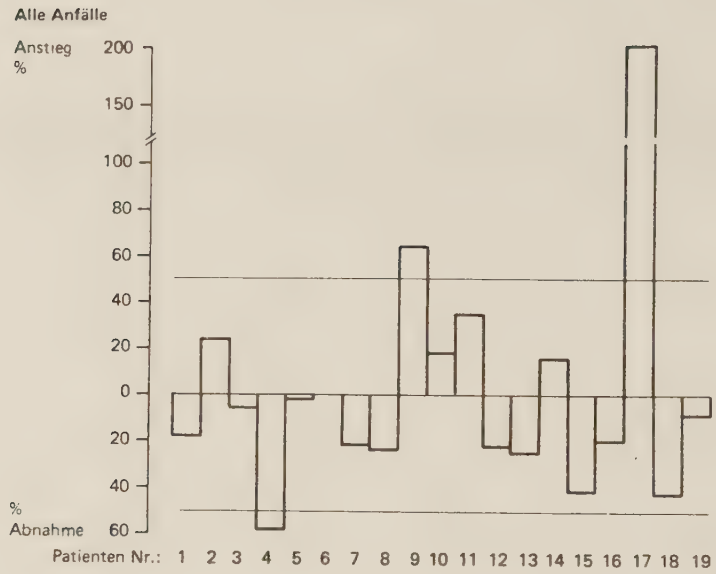

Abbildung 1: Prozentuale Veränderung aller Anfälle unter Progabid verglichen mit der Plazeboperiode

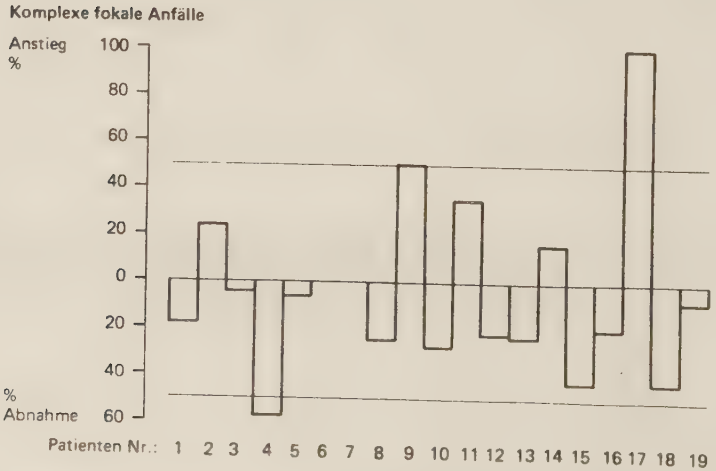

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der komplexen fokalen Anfälle unter Progabid verglichen mit der Plazeboperiode

Anfallsart	Mittlere Anfallszahl Plazebo	Progabid	p*
Komplexe fokale Anfälle (n = 18)	42,5	40,9	n.s.
Einfache fokale Anfälle (n = 2)	13,5	12,5	n.s.
Generalisierte Anfälle (n = 4)	2,3	4,2	n.s.
Alle Anfälle (n = 19)	42,2	41	n.s.

+ Wilcoxon-Test

Tabelle 14: Vergleich der mittleren Anfallszahlen zwischen der Plazebo- und Progabidperiode

Anfallsart	Mittlere Anfallszahl Plazebo	Progabid	p*
Komplexe fokale Anfälle (n = 18)	37,8	38,2	n.s.
Einfache fokale Anfälle (n = 2)	13,5	12,5	n.s.
Generalisierte Anfälle (n = 4)	2,3	4,2	n.s.
Alle Anfälle (n = 19)	37,7	38,4	n.s.

+ Wilcoxon-Test

Tabelle 14a: Vergleich der mittleren Anfallszahlen zwischen der Plazebo- und Progabidperiode unter Herausnahme der 14tägigen Austauschphase

5.1.2 Toleranzentwicklung

Die Zahl der Anfälle während des dritten Monats der Progabidtherapie zeigte im Vergleich zum ersten Monat eine 19 %ige Abnahme und läßt damit summarisch nicht auf eine Toleranzentwicklung gegenüber der antiepileptischen Wirkung von Progabid schließen.

5.1.3 Umfassende klinische Einschätzung von Progabid

Da die klinische Einschätzung in zweiwöchentlichen Abständen erfolgte, wurde für die Gesamteinschätzung der Plazebo- und Progabidperiode die Gesamtzahl der positiven Beurteilungen und der Grad der klinischen Besserung pro Periode zugrunde gelegt. Dabei waren die Ergebnisse in der Verumperiode, verglichen mit der Plazeboperiode, besser bei 8 Patienten (Nr. 4, 5, 6, 12, 13, 15, 16, 18). Bei 3 dieser Patienten (Nr. 5, 13, 15) waren die komplexen fokalen Anfälle kürzer und leichter.

Gleiche Ergebnisse in den zwei Behandlungsperioden zeigten sich für 7 Patienten (Nr. 1, 2, 10, 7, 9, 14, 19) und 4 Patienten wurden in der Plazeboperiode besser eingeschätzt (Nr. 3, 8, 11, 17).

5.1.4 Elektroenzephalographische Untersuchung

Insgesamt 17 EEG-Paare lagen zur Auswertung vor.
9 Patienten (Nr. 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 19) wiesen im EEG unter Progabid eine Verlangsamung des Grundrhythmus oder eine Zunahme der Verlangsamung im Gegensatz zu Plazebo auf. Bei einem Patienten (Nr. 16) war der Grundrhythmus unter Plazebo im Vergleich zur Progabidperiode verlangsamt.

Eine geringere Ausprägung der hirnelektrischen Erregbarkeitssteigerung oder eines Herdbefundes wurde für 6 Patienten unter Progabid beschrieben (Nr. 3, 2, 4, 9, 19, 16). Ein Patient (Nr. 11) zeigte zwar eine Amplitudenabnahme der paroxismalen Potentiale, aber eine Zunahme in der Häufigkeit. Eine Verstärkung des Herdbefundes und/oder der hirnelektrischen Erregbarkeit fand sich bei 2 Patienten (Nr. 8, 14) unter Progabid.

5.2 Plasmakonzentrationen von Progabid und SL 75102

Die mittleren Plasmakonzentrationen betrugen für Progabid 838 ng/ml (Bereich 200 - 2153 ng/ml) und für SL 75102 937 ng/ml (Bereich 315 - 1970 ml) (Tabelle 15).

Es bestand keine Korrelation zwischen Progabiddosis und Plasmakonzentration (r = 0,227) (Abbildung 3).

Auch die Summe der Plasmakonzentrationen von Progabid und Sl 75102 korrelierte nicht signifikant (r_s = 0,509, p > 0,05) mit der Anfallsreduktion (Abbildung 4).
Die 3 Patienten (Nr. 4, 15, 18) mit der besten antiepileptischen Wirkung hatten Plasmakonzentrationen von 10 28 - 1783 ng/ml SL 75102 und 778 - 1375 ng/ml Progabid.
Ähnliche Werte wiesen die 3 Patienten (Nr. 9, 11, 17) mit dem schlechtesten Therapieergebnis auf, deren Plasmakonzentrationen 665 - 1970 ng/ml SL 75102 und 833 - 2153 ng/ml Progabid betrugen (Tabelle 15).
Unter der Basismedikation von Carbamazepin waren die Plasmakonzentrationen von SL 75102 und Progabid höher als unter allen anderen Basismedikamenten (Tabelle 16).

Pat.-Nr.	Dosis Progabid mg/kg	Mittlere Plasmakonzentrationen SL 75102 ng/ml	Progabid ng/ml	Summe ng/ml	Anfallsänderung %
1	22	1200	1040	2240	- 18
2	25	912	844	1756	+ 23
3	28	430	200	630	- 6
4	27	1080	778	1858	- 58
5	16	695	236	931	- 2
6	19	316	410	726	± 0
7	63	n.b.	513	-	- 22
8	23	495	323	818	- 24
9	23	665	833	1498	+ 64
10	21	315	263	578	+ 19
11	19	960	1473	2433	+ 35
12	40	942	467	1409	- 22
13	41	1403	1203	2606	- 22
14	42	1420	1403	2823	+ 16
15	39	1028	1363	2391	- 43
16	30	438	400	838	- 20
17	34	1970	2153	3123	+200
18	37	1783	1375	3158	- 43
19	41	808	645	1453	- 8
$\bar{x}$	32	937	838	1737	
Bereich	16 - 63	315 - 1970	200 - 2153	578 - 3158	
SD	11,5	482	538	880	

Tabelle 15: Mittlere Plasmakonzentrationen von SL 75102 und Progabid und deren Summe

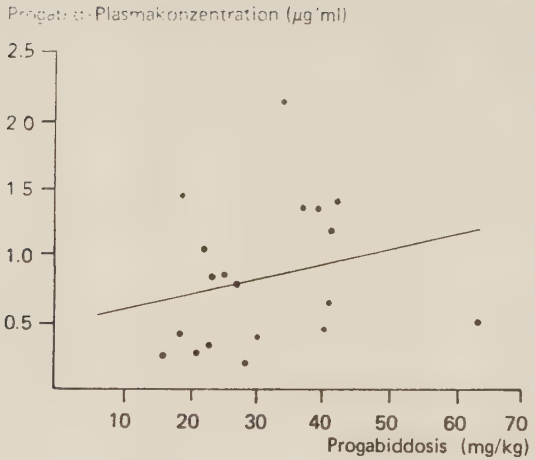

Abbildung 3: Korrelation der Progabiddosis und der Progabidplasmakonzentration

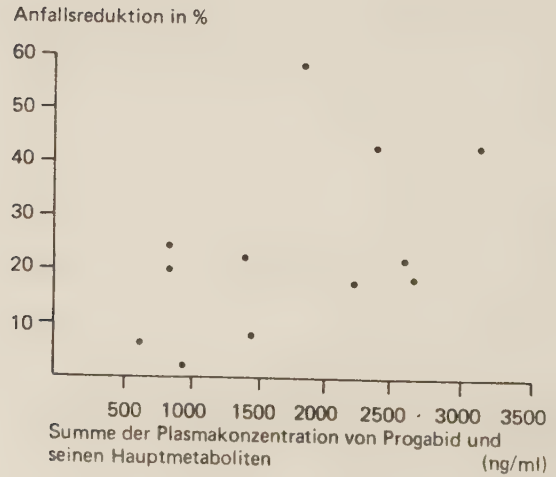

Abbildung 4: Korrelation der pronzentualen Anfallsreduktion und der Summe von Progabid und seinem Hauptmetaboliten SL 75102

Basismedikation	Progabid-dosis (in mg/kg)	Plasmakonzentration (ng/ml) SL 75102	Progabid
Carbamazepin (n = 8)	29	972	1026
Phenytoin (n = 7)	30	843	639
Phenobarbital (n = 7)	36	832	664
Keto-Carbamazepin (n = 1)	16	695	833
Valproinsäure (n = 1)	21	315	236

Tabelle 16: Basismedikation und mittlere Plasmakonzentrationen (in ng/ml) von SL 75102 und Progabid

5.3 Plasmakonzentrationen der Basismedikamente

Phenytoin

Bei 6 von 7 Patienten mit Phenytoinbehandlung stieg unter Progabid die durchschnittliche Plasmakonzentration von Phenytoin zwischen 17 % und 56 % an (Tabelle 17).

Bei 3 Patienten (Nr. 4, 13, 18) war die Plasmakonzentration von Phenytoin zwischen 38 % und 56 % angestiegen (Abbildungen 5, 6, 7). Im Fall 13 war eine Reduzierung der täglichen Phenytoindosis von 300 mg auf 250 mg wegen klinischer Intoxikationszeichen notwendig. Trotzdem war die durchschnittliche Plasmakonzentration um 38 % höher.
Ein Patient (Nr. 2) wies trotz gleicher Dosis eine 12prozentige Abnahme der Phenytoinplasmakonzentration auf.

Pat.-Nr.	Plazeboperiode	Progabidperiode	Veränderung in %
2	26	23	- 12
3	14	17	+ 21
4	20	30	+ 50
6	11	13	+ 18
13	16	22	+ 38
16	6	7	+ 17
18	9	14	+ 56
Mittelwert	14,57	18,00	
S.D.	± 6,82	± 7,61	

Tabelle 17: Durchschnittliche Plasmakonzentrationen von Phenytoin (µg/ml) und Veränderung unter Progabid in %

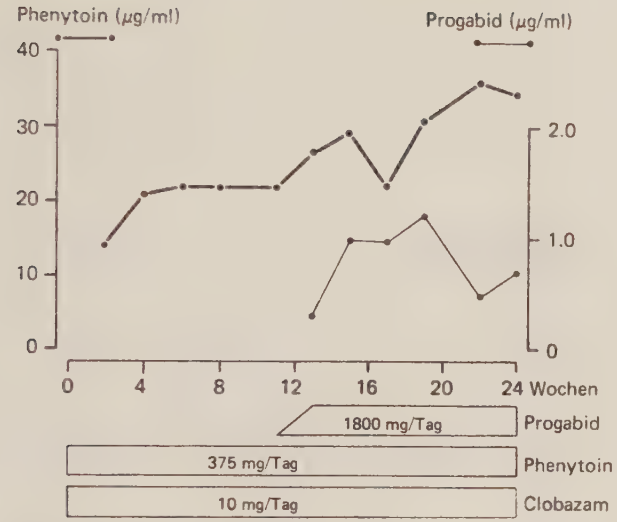

Abbildung 5: Erhöhung der mittleren Plasmakonzentration von Phenytoin um 50 % unter Progabid (Patient Nr. 4)

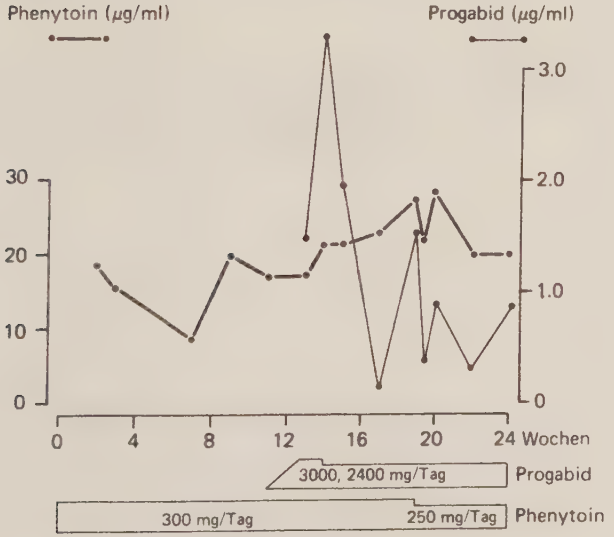

Abbildung 6: Erhöhung der mittleren Plasmakonzentration von Phenytoin um 38 % unter Progabid trotz Dosisreduktion von Progabid und Phenytoin (Patient Nr. 13)

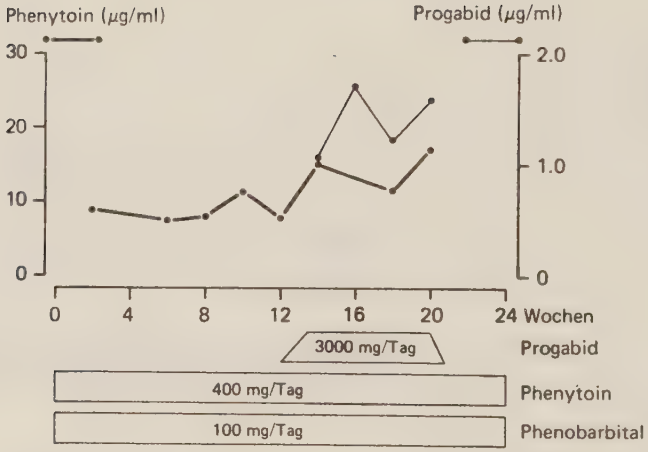

Abbildung 7: Erhöhung der mittleren Plasmakonzentration von Phenytoin um 56 % unter 2monatiger Progabidgabe (Patient Nr. 18)

Phenobarbital

Bei allen 6 Patienten, die Phenobarbital als Mono- oder Kombinationsmedikation erhielten, waren die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Phenobarbital zwischen 3 % und 25 % erhöht (Tabelle 18).
Ein Patient (Nr. 15) mit alleiniger Primidonmedikation wies eine 52 %ige Erhöhung der Phenobarbitalplasmakonzentration auf, obwohl auch bei ihm wegen starker unerwünschter Wirkungen und toxischer Plasmakonzentration von Phenobarbital eine Reduzierung der täglichen Primidondosis von 1625 mg auf 1375 mg vorgenommen worden war (Abbildung 8).
Die Erhöhung der Phenobarbitalplasmakonzentrationen unter Progabid ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test $p < 0,05$) (Tabelle 20).

Pat.-Nr.	Plazeboperiode	Progabidperiode	Veränderung in %
3	16	20	+ 25
6	39	43	+ 10
7	32	38	+ 19
8	29	33	+ 14
12	33	34	+ 3
15	33	50	+ 52
18	14	15	+ 7
Mittelwert	28,0	33,3	
S.D.	± 9,38	± 12,29	

Tabelle 18: Durchschnittliche Plasmakonzentration von Phenobarbital (µg/ml) und Veränderungen unter Progabid

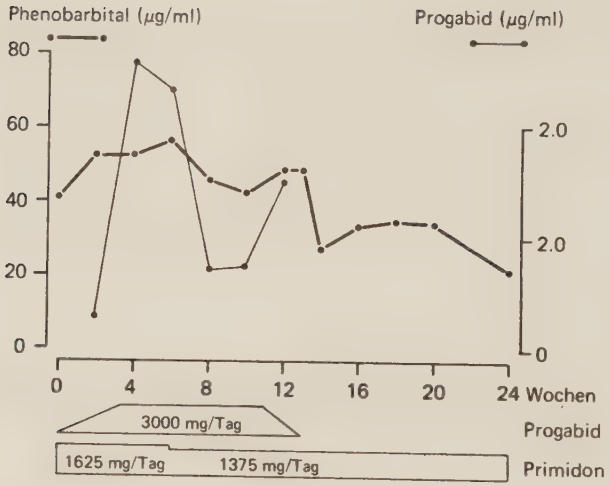

Abbildung 8: Erhöhung der mittleren Plasmakonzentration von Phenobarbital um 52 % unter Progabid (Patient Nr. 15)

Carbamazepin

Von den 8 Patienten, die Carbamazepin in therapeutischen Dosen erhielten, wiesen 5 Patienten (Nr. 1, 9, 11, 16, 17) eine Erhöhung der Carbamazepinplasmakonzentration zwischen 6,5 und 43 % auf (Tabelle 19 (Abbildung 9).

Bei 3 Patienten (Nr. 10, 14, 19) fielen die Plasmakonzentrationen zwischen 5,5 % und 13,7 % ab.

Pat.-Nr.	Plazeboperiode	Progabidperiode	Veränderung in %
1	10,4	13,4	+ 28,8
6	0,4	0,9	+ 115
9	9,4	12,2	+ 29,8
10	9,5	8,2	- 13,7
11	10,0	14,3	+ 43
14	9,1	7,9	- 13,2
16	7,3	7,8	+ 6,5
17	7,0	8,9	+ 27,1
19	10,9	10,3	- 5,5
Mittelwert	8,3	9,3	
S.D.	± 3,20	± 3,98	

Tabelle 19: Durchschnittliche Plasmakonzentration von Carbamazepin (µg/ml) und Veränderung unter Progabid

Valproinsäure

Bei dem einzigen Patienten (Nr. 10), der Valproinsäure in Kombination mit Carbamazepin erhielt, erhöhte sich die durchschnittliche Plasmakonzentration der Valproinsäure von 44 auf 46 µg/ml (5,7 %) geringgradig.

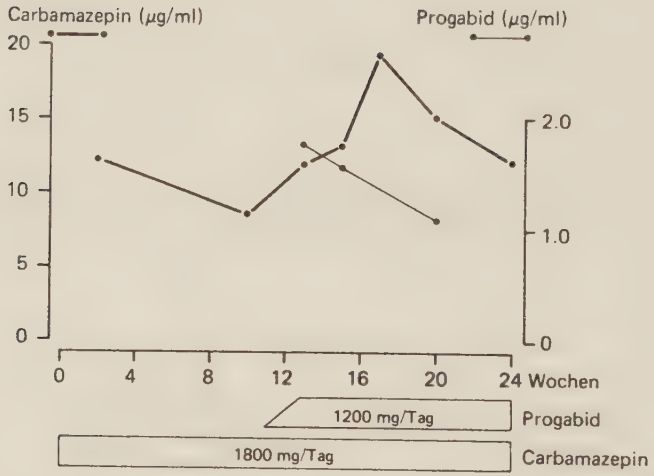

Abbildung 9: Erhöhung der mittleren Plasmakonzentration von Carbamazepin um 43 % unter Progabid (Patient Nr. 11)

Basismedikament	Mittlere Plasmakonzentration (µg/ml) Plazebo	Progabid	p*
Phenytoin (n = 7)	14,6 ± 6,82	18,0 ± 7,61	n.s.
Phenobarbital (n = 7)	28,0 ± 9,38	33,3 ± 12,29	<0,05
Carbamazepin (n = 9)	8,2 ± 3,2	9,3 ± 3,98	n.s.
Valproinsäure (n = 1)	46	44	n.s.

+ Wilcoxon-Test

Tabelle 20: Vergleich der mittleren Plasmakonzentrationen der Basismedikamente unter Progabid und Plazebo

5.3.1 Das Verhältnis der Plasmakonzentration der Basismedikation unter Progabid zur Änderung der Anfallsfrequenz

Bei 11 von 12 Patienten mit einer Abnahme der Anfälle unter Progabid stieg die durchschnittliche Plasmakonzentration der Basismedikamente, meist Phenytoin und Phenobarbital um 3-56 % an (Tabelle 21). Bei 10 dieser Patienten betrug die Erhöhung der durchschnittlichen Plasmakonzentration eines Basismedikamentes 13 % oder mehr. Besonders auffällig war, daß die Patienten mit der größten Anfallsreduktion auch die größten prozentualen Zunahmen der durchschnittlichen Plasmakonzentrationen aufwiesen. So betrug der prozentuale Anstieg der durchschnittlichen Plasmakonzentrationen für die 3 Patienten mit 43-58 %iger Anfallsreduktion 50 - 56 % für Phenytoin und 49 % für Phenobarbital. 1 Patient (Nr. 12) wies bei 22 %iger Anfallsreduktion nur einen geringen Anstieg der durchschnittlichen Plasmakonzentration von 3 % für Phenobarbital auf und 1 Patient (Nr. 19) hatte 8 % weniger Anfälle bei einer Reduzierung der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Carbamazepin um 5,5 %.

Bei Patienten mit einer Anfallssteigerung bot sich ein unterschiedliches Bild. Bei 3 Patienten war die durchschnittliche Plasmakonzentration des Basismedikamentes um 13 - 14 % verringert. 3 Patienten wiesen eine Zunahme der Anfallszahl von 35 - 200 % auf, trotz einer Zunahme der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Carbamazepin von 27 bis 43 %.

Pat.-Nr.	Gesamtanfallszahl Veränderung in %	Basismedikament	Veränderung in % unter Progabidgabe
5	- 2	Keto-Carbamazepin	-
3	- 6	Phenytoin Phenobarbital	+ 18 + 22
19	- 8	Carbamazepin	- 6
1	- 18	Carbamazepin	+ 29
16	- 20	Phenytoin Carbamazepin	+ 18 + 7
12	- 22	Phenobarbital	+ 3
7	- 22	Phenobarbital	+ 18
13	- 22	Phenytoin	+ 40
8	- 24	Phenobarbital	+ 13
15	- 43	(Primidon) Phenobarbital	 + 49
18	- 43	Phenytoin Phenobarbital	+ 56 + 7
4	- 58	Phenytoin	+ 50
6	± 0	Phenytoin Phenobarbital	+ 19 + 9
14	+ 16	Carbamazepin	- 13
10	+ 19	Carbamazepin Valproinsäure	- 14 + 6
2	+ 23	Phenytoin	- 14
11	+ 35	Carbamazepin	+ 43
9	+ 64	Carbamazepin	+ 30
17	+ 200	Carbamazepin	+ 27

Tabelle 21: Änderungen der Anfallszahl im Vergleich mit Änderungen der durchschnittlichen Plasmakonzentration der Basismedikamente unter Progabidgabe

5.4 Basismedikation und Anfallsfrequenz unter Progabid

5 der 6 Patienten (83 %) mit einer Zunahme der Anfälle unter Progabid erhielten Carbamazepin, 4 Patienten als alleiniges Medikament (Nr. 9, 11, 14, 17) und 1 Patient (Nr. 10) in Kombination mit Valproinsäure (Tabelle 21). Ein Patient (Nr. 2) nahm Phenytoin als alleiniges Medikament ein, zeigte aber eine 14 %ige Abnahme der Phenytoinplasmakonzentration.

Lediglich 4 der 13 Patienten (31 %) ohne Zunahme der Anfallsfrequenz nahmen Carbamazepin oder sein Ketoderivat als Basismedikament ein.
Jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Fisher-Test p = 0,099). Diese Interaktion scheint weder mit einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin (Tabelle 20) noch mit einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Progabid und SL 75102 zusammenzuhängen, da deren Plasmakonzentrationen unter Carbamazepin vergleichsweise höher sind als unter anderen Basismedikamenten (Tabelle 16).

5.5 Unerwünschte Wirkungen

Während der Progabidbehandlung wurden bei 12 Patienten (63 %) unerwünschte Wirkungen registriert und waren somit häufiger als in der Plazeboperiode, in der bei 8 Patienten (42 %) unerwünschte Wirkungen auftraten. Die unerwünschten Wirkungen waren meist mild und vorübergehend, so daß nur in 2 Fällen (Nr. 6 und 13) eine Reduzierung der Progabiddosis von 20-25 % notwendig wurde (Tabelle 22). Allerdings trat bei 2 Patienten eine klinische Intoxikation auf, die mit einem Anstieg der Basismedikamente einherging. In diesen beiden Fällen (Nr. 13, 15) erfolgte eine Dosisreduktion der Basismedikation von Phenytoin von 300 mg/Tag auf 250 mg/Tag (Nr. 13) und von Primidon von 1625 mg/Tag auf 1375 mg/Tag (Nr. 15). Bei 11 von 12 Patienten (92 %) waren die unerwünschten Wirkungen mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Basismedikamente verbunden.
Als häufigste Nebenwirkungen unter Progabid zeigten sich Müdigkeit (n = 8), Schwindel (n = 6), Verschwommensehen (n = 2) und Appetitlosigkeit (n = 2) (Tabelle 23). 3 Patienten (Nr. 12, 14, 16) klagten nach Umstellung von der Verum- auf die Plazeboperiode über Schlafstörungen, die bei 2 Patienten (Nr. 12, 14) in der zweiten Hälfte der Austauschphase auftraten.

Mit der Höhe der Progabiddosis stieg auch die Anzahl der unerwünschten Wirkungen an. Bei einer Progabiddosis unter 30 mg/kg wiesen 4 von 10 Patienten (40 %) in der Progabidperiode unerwünschte Wirkungen mit insgesamt 9 Symptomen auf, während bei einer täglichen Progabiddosis über 30 mg/kg 8 von 9 Patienten (89 %) unerwünschte Wirkungen mit insgesamt 21 Symptomen auftraten (Tabelle 22).

Untersucht man die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen bei zusätzlicher Progabidgabe, aufgeschlüsselt nach dem Hauptmedikament der antiepileptischen Basismedikation, so zeigte sich bei 5 von insgesamt 6 Patienten (83 %), die Phenytoin erhielten, eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen, am häufigsten Müdigkeit (n = 4) und Schwindel (n = 2). Bei 4 von 6 Patienten

(67 %), deren Basismedikation aus Phenobarbital oder Primidon bestand, traten unter Progabidgabe unerwünschte Wirkungen auf, meist Müdigkeit (n = 4), Appetitlosigkeit (n = 2), sowie Schwindel, Antriebsarmut und Magendruck (jeweils n = 1).
Von insgesamt 8 Patienten, die Carbamazepin, bis auf einen Fall (Nr. 10) mit zusätzlicher Valproinsäuregabe als Monotherapie erhielten, zeigten sich bei 4 Patienten (50 %) unerwünschte Wirkungen. Die Symptomatik beschränkte sich auf Schwindel (n = 3), Verschwommensehen (n = 1) und Gangunsicherheit (n = 1).

Die antiepileptische Wirksamkeit von Progabid wurde an den Patienten mit und ohne unerwünschte Wirkungen verglichen. Alle Patienten mit der größten Anfallsreduktion (Nr. 4, 15, 18) und die Patienten mit der größten Anfallszunahme (Nr. 9, 17) zeigten unerwünschte Wirkungen. Nur 3 (Nr. 2, 10, 11) der 6 Patienten ohne unerwünschte Wirkungen hatten einen Anstieg der Anfälle von 19 - 35 % unter Progabid, was vermuten läßt, daß die geringe antiepileptische Wirkung von Progabid nicht in einer zu geringen Dosis zu suchen ist.

Pat.-Nr.	Unerwünschte Wirkungen		Änderung der mittleren Plasmakonzentration der Basismedik.	Anfallsänderung in %	Progabiddosis mg/kg	Mittlere Plasmakonzentrationen (ng/ml)	
	Plazebo	Progabid				Progabid	SL 75102
3	-	Müdigkeit (2), Konzentrationsschwäche (2), Orthostatische Beschwerden (1)	+ 18 PHT + 22 PB	- 6	28	200	430
4	Ataxie (1), Nystagmus (1)	Ataxie (1), Nystagmus	+ 50 PHT	- 58	27	778	1080
13	-	Schwindel (3), Müdigkeit (3), Verschwommensehen (3)$^{++,+++}$	+ 40 PHT	- 22	41 33	1203	1403
16	Durchschlafstörungen (2)$^{+}$, Gleichgültigkeit (2)$^{+}$, Nachtröpfeln beim Wasserlassen (2), Nervosität (2)$^{+}$	Müdigkeit (2)$^{+}$, Gleichgültigkeit (2)$^{+}$, Nachtröpfeln beim Wasserlassen (2), Schwitzen (2)	+ 18 PHT + 7 CBZ	- 20	30	400	438
18	Diarrhoe (1)$^{+}$, Schweißausbrüche (2), Potenzstörung (1)	Müdigkeit (2)-(3), Schwindel (2), Sensibilitätsstörung der Hände (1), Potenzstörung (2)	+ 56 PHT + 7 PB	- 43	37	1375	1783
6	Schwindel (2)$^{+}$, Müdigkeit (3)$^{+}$	Schwindel (1) Müdigkeit (2)$^{+++}$ Magendruck (2)$^{+}$	+ 19 PHT + 9 PB	$\pm$ 0	19 14	410	316
7	-	Müdigkeit (2)$^{+}$, Appetitlosigkeit (2)$^{+}$	+ 18 PB	- 22	63	513	n.b.
12	Müdigkeit (1)$^{+}$, Schlafstörung (3)$^{+}$	Müdigkeit (2)$^{+}$	+ 3 PB	- 22	40	467	942
15	-	Müdigkeit (3)$^{++}$, Antriebsarmut (2)$^{++}$, Appetitlosigkeit (2)$^{++}$	+ 49 PB	- 43	39	1363	1028
9	-	Schwindel (2)$^{+}$	+ 30 CBZ	+ 64	23	833	665
14	Einschlafstörung (2)$^{+}$, Durchschlafstörung (2)$^{+}$	-	- 13 CBZ	+ 16	42	1403	1420
17	Schwindel (1)$^{++}$	Schwindel (2)$^{+}$, Gangunsicherheit (2)$^{+}$, Verschwommensehen (2)$^{+}$	+ 27 CBZ	+200	34	2153	1970
19	Schwindel (1)	Schwindel (1)	- 6 CBZ	- 8	41	645	808
1	-	-	+ 29 CBZ	- 18	22	1040	1200
2	-	-	- 14 PHT	+ 23	25	844	912
5	-	-	K-CBZ n.b.	- 2	16	236	695
8	-	-	+ 13 PB	- 24	23	323	818
10	-	-	- 14 CBZ + 6 VPS	+ 19	21	263	315
11	-	-	+ 43 CBZ	+ 35	19	1473	960

Schweregrad: (1) mild, (2) mittel, (3) stark; Carbamazepin (CBZ), Phenytoin (PHT), Phenobarbital (PB), Valproinsäure (VPS), Keto-Carbamazepin (K-CBZ)
vorübergehend^{+}, vorübergehend nach Dosisreduktion des Basismedikamentes^{++} oder Progabid^{+++}

Tabelle 22: Übersicht über die unerwünschten Wirkungen der Patienten getrennt nach Plazebo- und Progabidperiode, die prozentuale Änderung der Plasmakonzentrationen der Basismedikamente und die prozentuale Anfallsänderung unter Progabid, sowie die Progabiddosis und die mittleren Plasmakonzentrationen von Progabid und SL 75102

Symptome	Plazebo n	Progabid n
Müdigkeit	2	8
Schwindel	3	6
Ataxie	1	1
Gangunsicherheit	-	1
Nystagmus	1	1
Verschwommensehen	-	2
Konzentrationsschwäche	-	1
Schlafstörung	3	-
Nervosität	1	-
Antriebsarmut	-	1
Gleichgültigkeit	1	1
Potenzstörung	1	1
Sensibilitätsstörung der Hände	-	1
Nachtröpfeln beim Wasserlassen	1	1
Diarrhoe (leicht)	1	-
Magendruck	-	1
Appetitlosigkeit ohne Gewichtsverlust	-	2

Tabelle 23: Unerwünschte Wirkungen aller Patienten

5.6 Laboruntersuchungen

Alle Patienten wiesen bei den Laboruntersuchungen des Blutes einige Laborwerte auf, die außerhalb des Normalbereichs lagen und meistens sowohl während der Plazeboperiode als auch während der Progabidperiode verändert waren.
Häufig handelte es sich um eine geringgradige Leukozytopenie und Thrombozytopenie, eine Erhöhung der Gammaglutamyltransferase (γ-GT) und der alkalischen Phosphatase, sowie eine Erniedrigung des anorganischen Phosphors, wie sie häufig unter antiepileptischer Medikation gefunden werden.
Bei insgesamt 7 Patienten fiel eine Erhöhung der Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT) auf, 3 Patienten (Nr. 2, 15, 19) wiesen ähnliche Laborwerte bis zum zweifachen des Normalwertes in beiden Behandlungsperioden auf (Tabelle 24). Bei 4 Patienten lagen die SGPT-Erhöhungen nur während der Progabidperiode vor. Bei einem Patienten (Nr. 9) betrug die SGPT-Erhöhung weniger als das zweifache der Norm, bei dem Patienten Nr. 13 mehr als das zweifache, beim Patienten Nr. 17 bis zum dreifachen und beim Patienten Nr. 18 bis zum achtfachen des Normalwertes.
Bei 2 Patienten (Nr. 13, 17) waren zusätzlich unterhalb des zweifachen des Normalwertes geringgradige Erhöhungen der Serumglutamatoxalazetattransaminase (SGOT) unter Progabid zu beobachten (Tabelle 24).
Patient Nr. 18 zeigte einen Anstieg der SGOT über das vierfache des Normalwertes, zusätzlich war die alkalische Phosphatase über das zweifache und die γ-GT maximal bis auf das siebzehnfache des Normalwertes erhöht, was nach insgesamt achtwöchiger Progabidgabe zu einer Herausnahme des Patienten aus der Studie führte. Sechs Wochen nach dem Absetzen von Progabid hatten sich alle Laborwerte bis auf eine, nun im früheren Niveau liegende, erhöhte γ-GT normalisiert. Bei dem Patienten Nr. 18 war 6 Wochen vor der Progabidgabe eine Cholezystektomie wegen Cholelithiasis erfolgt (Abbildung 10).

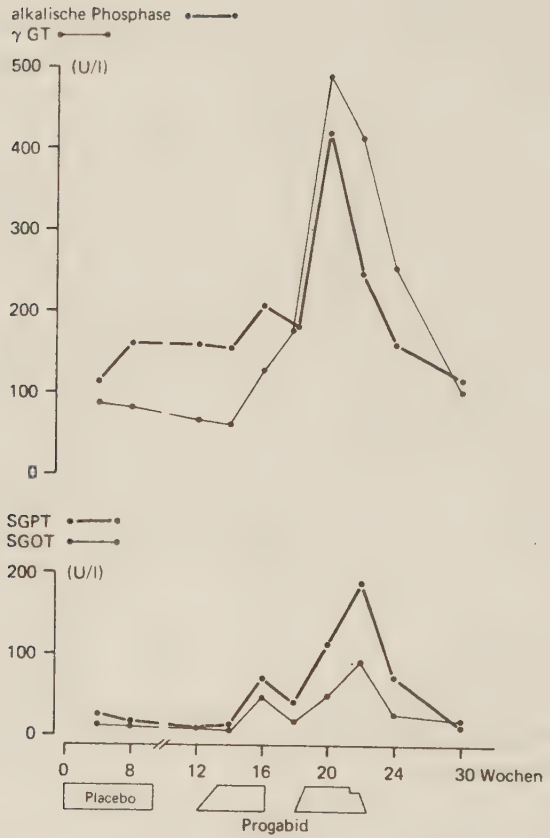

Abbildung 10: Verlauf der Leberenzyme des Patienten Nr. 18 unter insgesamt 2montaiger Progabidgabe mit einem Anstieg der SGPT bis 185 U/l, der SGOT bis 90 U/l, der alkalischen Phosphatase bis 418 U/l und der γ-GT bis 485 U/l

Eine Hypertriglyceridämie mit Werten bis zu 328 mg/dl fand sich auffälligerweise bei 7 Patienten isoliert während der Progabidperiode, im Gegensatz zu 2 Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten nur während der Plazeboperiode (Tabelle 25).

Weiterhin lagen unter Progabidmedikation bei 2 Patienten (Nr. 1, 9) die Harnsäurewerte mit 2,0 mg/dl (Nr. 1) und 2,4; 2,6; 2,5; 2,0 mg/dl (Nr. 9) unterhalb des Normalbereichs und bei 2 Patienten (Nr. 7, 18) normalisierten sich die unter Plazebo auf 7,4 - 8,0 mg/dl erhöhten Harnsäurewerte.

Ein 76 Jahre alter Patient (Nr. 6) zeigte unter Progabid zwei mit 1,4 und 1,6 mg/dl geringgradig erhöhte Kreatininwerte, die sich aber noch innerhalb derselben Behandlungsperiode spontan normalisierten.

Pat.-Nr.	Erhöhte Werte (in U/l) Plazebo SGPT	SGOT	Progabid SGPT	SGOT
2	32,30,26,30	-	24,30,26,27	-
15	28	-	35	-
19	45,24,20	19	24,20,39	22
9	-	-	26,31,36	-
13	-	-	20,51	23
17	-	-	34,57,57	25,22
18	-	-	70,185	43,90

Tabelle 24: Erhöhung der Serumglutamatpyruvattransaminase (SGOT) und der Serumglutamatoxalazetattransaminase unter Progabid

Pat.-Nr.	Erhöhte Werte in mg/dl Plazebo	Progabid
2	-	176
6	-	201, 188, 195
7	-	243, 244, 328, 209
10	-	182
13	-	191
14	-	192
15		191, 208, 183
9	190, 177	-
18	273, 178, 218, 219	-

Tabelle 25: Änderung der Triglyceridwerte unter Progabid

6. DISKUSSION

6.1 Antiepileptische Wirkung von Progabid

In dieser plazebokontrollierten Doppelblindstudie zeigt die Zugabe von Progabid zur antiepileptischen Basismedikation keine statistisch signifikante Besserung der Anfallsfrequenz bei Patienten mit chronischer fokaler Epilepsie, deren Pharmakoresistenz durch die vorangegangene hochdosierte medikamentöse Therapie mit Standardantiepileptika gesichert war.
11 der 12 Patienten mit einer Anfallsreduktion unter Progabid wiesen einen Anstieg der mittleren Plasmakonzentrationen der beibehaltenen Basisantiepileptika auf, der für Phenobarbital statistisch signifikant war. Bei den 3 Patienten mit dem besten Therapieergebnis von 43 - 58 % Anfallsreduktion betrug die Zunahme der mittleren Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital 49 bis 56 %, was die Einschätzung einer eigenständigen antiepileptischen Wirkung von Progabid erschwert.

Eine signifikante Erhöhung der begleitenden Basisantiepileptika wurde auch von anderen Untersuchern für Phenytoin und Phenobarbital beschrieben (44, 96). Die Plasmakonzentrationen von Progabid korrelierten nicht mit einer Anfallsreduktion.
Wie in Abschnitt 2.1.4.a aufgeführt wurde, ist bei der Zugabe eines zweiten Standardmedikamentes bei pharmakoresistenten Patienten mit fokalen Epilepsien eine 75 %ige Anfallsreduktion in 13 bis 15 % der Patienten zu erwarten (26, 77).
Die therapeutische Wirksamkeit der Zugabe von Progabid ist damit in dieser Untersuchung deutlich geringer, als die Wirksamkeit der in der Therapie der komplexen fokalen Anfälle eingesetzten Standardmedikamente.

Eine mögliche Ursache für den geringen Therapieerfolg von Progabid mag in der Komedikation mit Carbamazepin liegen, da 5 der 6 Patienten (83 %) mit einem Anstieg der Anfallszahl Carbamazepin erhielten. Diese Interaktion scheint weder mit einer

Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Carbamazepin noch mit einer Erniedrigung der Plasmakonzentration von Progabid und SL 75102 zusammenzuhängen, da deren Plasmakonzentrationen unter Carbamazepin vergleichsweise höher sind, als unter anderen Basismedikamenten.
In 2 der 3 kontrollierten Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Anfallszahl der fokalen Anfälle ergaben, erhielten alle 20 Patienten (100 %) der Untersuchung von Van der Linden (96) und 17 der 20 Patienten (85 %) in der Studie von Dam (16) Carbamazepin in der Basismedikation. 7 der 16 von Loiseau (42) untersuchten Patienten mit komplexen fokalen Anfällen wiesen eine Reduktion dieser Anfälle von 50 % und mehr auf und auch die Zahl der Anfälle war unter Progabid statistisch signifikant erniedrigt. Nur 3 der 7 Patienten (43 %) mit einer Anfallsreduktion erhielten Carbamazepin, im Gegensatz zu 8 von 9 Patienten (89 %) mit einem ungünstigen Ansprechen auf Progabid. Die Ergebnisse dieser 3 Arbeiten lassen ebenfalls eine Interaktion zwischen Progabid und Carbamazepin vermuten. In der Untersuchung von Martinez-Lage (44), die auch eine statistisch signifikante Besserung der komplexen fokalen Anfälle ergab, erhielten nur 7 der 15 Patienten (46 %) Carbamazepin. Jedoch läßt sich nicht prüfen, ob die Carbamazepingabe mit einem geringen Therapieerfolg verbunden ist, da die Veröffentlichung nicht so weitreichende Angaben enthält, was auch bei der Studie von Kulakowski (33) der Fall ist, die keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zahl der komplexen fokalen Anfälle ergab. Somit sind die Ergebnisse unserer Untersuchung mit den Ergebnissen von 4 der 5 bisher vorliegenden kontrollierten Studien vereinbar (16, 33, 42, 96).

Möglicherweise hätte die geringe antiepileptische Wirkung von Progabid durch eine höhere Dosierung als in unserer Untersuchung verbessert werden können. Allerdings hatten schon 12 der 19 Patienten unerwünschte Wirkungen unter Progabid, was in diesen Fällen eine weitere Dosissteigerung von Progabid ausschloß. Die mittlere tägliche Progabiddosis von 32 mg/kg (Be-

reich 16 - 63) lag über den Dosen von 3 Studien (16, 33, 96) und entsprach 2 weiteren Studien (42, 44). Auch die Plasmakonzentrationen von Progabid im Bereich von 0,2 bis 2,15 µg/ml waren mit den Angaben in den anderen Studien, die von 0,05 bis zu 2,04 µg/ml reichten, vergleichbar. Keine der anderen kontrollierten Studien enthielt Angaben über die Plasmakonzentrationen des Progabidhauptmetaboliten SL 75102.
Auch die 3 Patienten mit dem schlechtesten Therapieergebnis in unserer Untersuchung zeigten unerwünschte Wirkungen und nur 3 der 6 Patienten ohne unerwünschte Wirkungen hatten einen Anstieg der Anfälle. Somit kann der Grund für das ungünstige therapeutische Abschneiden von Progabid in dieser Studie nicht in einer zu geringen Dosierung gesucht werden. Es bleibt abzuwarten, ob weitere Untersuchungen, die eine höher dosierte Progabidgabe beinhalten, günstigere Ergebnisse erzielen.

Wie unter Abschnitt 2.2.1.b aufgeführt, greifen verschiedene Standardantiepileptika wie Benzodiazepine, Barbiturate, Phenytoin und Valproinsäure wahrscheinlich in das GABA-erge System ein, in dem sie über verschiedene Mechanismen die GABA-vermittelte Hemmung erhöhen. Es ist denkbar, daß bei unseren Patienten, deren Basismedikation häufig mindestens eines dieser Antiepileptika enthielt, das GABA-System bereits optimal stimuliert und somit keine weitere Steigerung durch Progabid möglich war.

Weiterhin könnte die Behandlung mit GABA-Agonisten insoweit unphysiologisch sein, daß sie eine diffuse Aktivierung der GABA-Rezeptoren hervorruft, die nicht notwendigerweise mit einem nutzbaren antiepileptischen Effekt einhergehen muß (52).

Wie die Untersuchung von Lloyd 1983 (40) zeigte, lag nicht bei allen operierten Patienten mit komplexen fokalen Anfällen ein Hinweis auf einen GABA-Rezeptormangel oder eine gestörte GABA-Neuronenübertragung vor, so daß bei Epilepsien ohne Störung des GABA-Systems GABA-Agonisten wie Progabid wirkungslos bleiben könnten. Ebenfalls könnten in den Fällen mit einem

GABA-Rezeptorenmangel die verbliebenen GABA-Rezeptoren durch endogene GABA abgesättigt sein, so daß auch der Einsatz von GABA-Agonisten die GABA-vermittelte Hemmung nicht erhöhen.

6.2 Unerwünschte Wirkungen von Progabid

Die meisten unter der Progabidgabe beobachteten unerwünschten Wirkungen waren mild und vorübergehend und sprachen in einigen Fällen gut auf eine Dosisreduktion entweder von Progabid oder den Basisantiepileptika an.
Eine eindeutige Einschätzung eigenständiger unerwünschter Wirkungen von Progabid ist durch einen nicht unerheblichen Anstieg der Plasmakonzentrationen der Basismedikamente nicht möglich. Allerdings legt ein nach Absetzen von Progabid reversibler starker, aber asymptomatischer Anstieg der Leberenzyme in einem Fall die Vermutung nahe, daß ein Nichtabsetzen von Progabid in dem Fall eines mehrfachen Anstiegs der Leberenzyme zu einer Leberschädigung führen könnte. Tatsächlich wurde auf dem Internationalen Symposium in Paris über "Epilepsie und GABA-Rezeptoragonisten" im März 1984 über einen Todesfall unter dem klinischen Bild eines akuten Leberversagens nach einem mehrfachen Anstieg der Leberenzyme unter Progabid berichtet.
Dieser beunruhigende Aspekt einer möglichen Hepatotoxizität fordert eine weitere genaue Abklärung.

6.3 Stellenwert von Progabid in der medikamentösen Therapie von Patienten mit fokalen Anfällen

Progabid scheint nicht das so dringend benötigte Antiepileptikum für chronische, sicher pharmakoresistente fokale Epilepsien zu sein. Jedoch läßt das Ergebnis der vorliegenden Doppelblindstudie keine Aussage über eine mögliche Brauchbarkeit einer Progabidmonotherapie oder einen Einsatz in weniger schweren Epilepsien zu.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Doppelblindstudie wurde die randomisierte Zugabe von Progabid in einer mittleren Dosis von 32 mg/kg oder Plazebo zur unveränderten bisherigen antiepileptischen Standardtherapie in zwei 3monatigen Behandlungsperioden mit einer 14tägigen Austauschphase untersucht. 22 ambulante erwachsene Patienten, die sich unter der vorangegangenen hochdosierten medikamentösen Therapie als pharmakoresistent erwiesen hatten, wurden in die Untersuchung aufgenommen. 3 Patienten schieden wegen einer unzuverlässigen Tabletteneinnahme oder Anfallszählung aus, ein weiterer Patient wurde nach 2monatiger Progabidgabe wegen eines mehrfachen Anstiegs der Leberenzyme aus der Studie herausgenommen, seine Daten jedoch statistisch ausgewertet.
Von den 19 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, hatten 18 Patienten komplexe fokale Anfälle und 1 Patient einfache fokale Anfälle. 14 Patienten wiesen zusätzlich in der Anamnese sekundär generalisierte Anfälle, meist tonisch-klonische Anfälle und 2 dieser Patienten einfache fokale Anfälle auf. Die bestehende antiepileptische Medikation betrug im Mittel 1,6 (Bereich 1 - 3) Antiepileptika pro Patient.
Die Wirksamkeit der Medikamentengabe wurde durch eine zweiwöchentliche Zählung der Anfälle getrennt nach Anfallsart und eine umfassende klinische Einschätzung festgestellt. In gleichen Zeitabständen erfolgte eine klinische und neurologische Untersuchung, die Protokollierung von unerwünschten Wirkungen, die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der Basisantiepileptika und die Probensammlung für die Messung von Progabid und SL 75102. Weiterhin wurden regelmäßig Laboruntersuchungen und am Ende jeder Behandlungsperiode elektroenzephalographische Untersuchungen vorgenommen.

Verglichen mit der Plazeboperiode reduzierte die Zugabe von Progabid weder die Zahl der gesamten Anfälle, noch die Zahl der Anfälle aufgeschlüsselt nach Anfallsarten statistisch signifikant ($p > 0,05$). In Fällen einer Anfallsreduktion führte

die Progabidgabe zu einer nicht unerheblichen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital, die für Phenobarbital statistisch signifikant war ($p < 0,05$). Die Summe der Plasmakonzentrationen von Progabid und SL 75102 korrelierte nicht signifikant mit der Anfallsreduktion. In 83 % der Fälle war eine Zunahme der Anfälle mit der Komedikation von Carbamazepin verbunden, während nur 31 % der Patienten ohne Zunahme der Anfälle Carbamazepin oder sein Ketoderivat einnahmen.

Unerwünschte Wirkungen traten unter Progabid häufiger auf und waren mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Basismedikamente verbunden, die in zwei Fällen aufgrund klinischer Intoxikationszeichen zu einer Dosisreduktion von Primidon und Phenytoin zwangen. Die unerwünschten Wirkungen mit den häufigsten Symptomen Müdigkeit ($n = 8$), Schwindel ($n = 6$), Verschwommensehen ($n = 2$) und Appetitlosigkeit ($n = 2$) waren meist mild und vorübergehend, und erforderten nur in zwei Fällen eine Dosisreduktion von Progabid. Die bei einem Patienten unter 2monatiger Progabidgabe auf ein mehrfaches der Norm angestiegenen Leberenzyme SGPT, SGOT, γ-GT und alkalische Phosphatase normalisierten sich innerhalb von 6 Wochen nach dem Absetzen von Progabid. Eine Hypertriglyceridämie fand sich bei 7 Patienten isoliert unter Progabid, im Gegensatz von nur 2 Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten während der Plazeboperiode. 2 Patienten wiesen erniedrigte Harnsäurewerte unter Progabid auf und bei 2 Patienten normaliserten sich die unter Plazebo erhöhten Harnsäurewerte.

Progabid scheint nicht das so dringend benötigte Antiepileptikum für chronische,sicher pharmakoresistente fokale Epilepsien zu sein. Jedoch läßt das Ergebnis der vorliegenden Doppelblindstudie keine Aussage über eine mögliche Brauchbarkeit einer Progabidmonotherapie oder einen Einsatz in weniger schweren Epilepsien zu.

8. LITERATUR

1. Allen, R.D.; R.H. Evand; G.A.R. Johnsten: γ-Aminobutyric acid agonists: An in vitro comparison between depression of spinal synaptic activity and depolarization of spinal root fibres in the rat. Br. J. Pharmac. 70:609-615, 1980

2. Anlezark, G.; R.W. Horton; B.S. Meldrum; M.C.B. Saway: Anticonvulsant action of ethanolamine-O-sulphat and di-n-propylacetate and the metabolism of γ-aminobutyric acid(GABA) in mice with audiogenic seizures. Biochem. Pharmacol. 25:413-417, 1976

3. Bartholini, G.; B. Scatton; B. Zivkovic; K.G. Lloyd: On the mode of action of SL 76002, a new GABA receptor agonist. In: Krogsgaard-Larsen, P., J. Scheel-Krüger; H. Kofod eds. GABA-Neurotransmitters. Munksgaard, Copenhagen 1979, S. 326-340

4. Baruzzi, A.; P. Pazzaglia; P. Loiseau, B. Cenraud; E. Zarifian; M. Mitchard; P.L. Morselli: Preliminary observations on the effects of SL 76002, a new GABA agonist, in the epileptic patient. In: Wada, J.A.; J.K. Penry eds. Advances in epileptology: Xth epilepsy international symposium. Raven Press, New York 1980, S. 199-200

5. Bastiani, R.J.; R.C. Phillips; R.S. Schneider; E.F. Ullmann: Homogeneous immunochemical drug assays. Am. J. Med. Tech. 39:211-216, 1973

6. Bowery, N.G.; D.A. Brown: Depolarizing actions of γ-aminobutyric acid and related compounds on rat superior cervical ganglia in vitro. Br. J. Pharmac. 50:205-218, 1974

7. Bowery, N.G.; D.R. Hill; A.L. Hudson; A. Doble; D.V. Middlemiss; J.S. Shaw; M.J. Turnball: Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian cns by an action at a novel GABA receptor. Nature 283:92-94, 1980

8. Brown, D.A.; S. Marsh: Axonal GABA-receptors in mammalian peripheral nerve trunks. Brain Res. 156:187-191, 1978

9. Cepeda, C.; P. Worms; K.G. Lloyd; R. Naquet: Action of progabide in primate models of epilepsy: The naturally photosensitive and the allyl-

glycine-induced photosensitive baboon. Papio papio. Epilepsia 23:463-470, 1982

10. Cereghino, J.J.; J.T. Brock; J.C. van Meter; J.K. Penry; L.D. Smith; B.G. White: The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy. Clin. Pharmacol. Ther. 18:733-741, 1975

11. Chase, T.N.; C.A. Tamminga: GABA system participation in human motor, cognitive and endocrine function. In: Krogsgaard-Larsen, P.; J. Scheel-Krüger; H. Kofod eds. GABA-Neurotransmitters. Munksgaard, Copenhagen 1979, S. 283-294

12. Costa, E.: Benzodiazepines and transmitters. Arzneim. Forsch. 30:858-862, 1980

13. Curtis, D.R.; J.C. Watkins: The pharmacology of amino acids related to gamma-aminobutyric acid. Pharmacol. Rev. 17:347-391, 1965

14. Curtis, D.R.: Central synaptic transmitters. In: Jasper, H.H.; A.A. Ward; A. Pope eds. Basic mechanisms of the epilepsies. Little Brown and Company, Boston 1969, S. 105-129

15. Curtis, D.R.; C.J.A. Game; D. Lodge: The in vivo inactivation of GABA and other inhibitory amino acids in the cat nervous system. Exp. Brain Res. 25:413-428, 1976

16. Dam, M.; L. Gram; A. Philbert; B.S. Hansen; B. Blatt Lyon; J.M. Christensen; M.R. Angelo: Progabide: A controlled trial in partial epilepsies. Epilepsia 24:127-134, 1983

17. De Maio, D.: Moderni orientamenti nella terapia dell'-epilessia alla luce della recenti acquisizioni sul metabolismo cerebrale degli acici gamma-amino-butirrico (GABA) e gamma-amino-beta-idrossibutirrico (GABOB). Clin. Ter. 23:832-851, 1962

18. Elliot, K.A.C.; F. Hobbiger: Gamma aminobutyric acid: Circulatory and respiratory effects in different species. Re-investigation of the anti-strychnine action in mice. J. Physiol. 146:70-84, 1959

19. Enna, S.J.; J.H. Wood; S.H. Snyder: γ-Aminobutyric acid (GABA) in human cerebrospinal fluid: Radioreceptor assay. J. Neurochem. 28:1121-1124, 1977.

20. Floris, V.; C. Morocutti; G. Gaggino; A. Napoleone-Capra: Azione degli acidi gamma-amino-butirrico e gamma-amino-beta-idrossi-butirrico nel trattamento dell'epilessia e loro azione sul tracciato alettroencefalografico normale e sui grafo-elementi epilettici. Riv. Neurol. 32:439-442, 1962

21. Frey, H.-H.; C. Popp; W. Löscher: Influence of inhibitors of the high affinity GABA uptake on seizure thresholds in mice. Neuropharmacology 18: 581, 1979

22. Frey, H.-H.; W. Löscher: Cetyl GABA: Effect on convulsant thresholds in mice, and acute toxicity. Neuropharmacology 19:217-220, 1980

23. Gale, K.; M.J. Iadarola: Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: Delayed effects of GABA transaminase inhibition. Science 208:288-291, 1980

24. Gillet, G.; J. Fraisse-André; C.R. Lee; L.G. Dring; P.L. Morselli: A gas chromatographic method for the determination of progabide (SL 76002) in biological fluids. J. Chromatogr. 230: 154-161, 1982

25. Haefely, W.E.: Synaptic pharmacology of barbiturates and benzodiazepines. Argents and Actions 7:353-359, 1977

26. Hakkarainen, H.: Carbamazepine and diphenylhydantoin as monotherapy or in combination in the treatment of adult epilepsies. Abstract, 14th Epilepsy International Symposium, Kyoto, Japan 1982:140

27. Horton, R.W.; J.F. Collins; G.M. Anlezark; B.S. Meldrum: Convulsant and anticonvulsant actions in DAB/2 mice of combounds blocking the reuptake of GABA. Eur. J. Pharmacol. 59:75-83, 1979

28. Iadarola, M.J.; K. Gale: Dissociation between drug-induced increases in nerve terminal and non-nerve terminal pools of GABA in vivo. Eur. J. Pharmacol. 59:125-129, 1979

29. Iversen, L.L.; Kelly, J.S.: Uptake and metabolism of γ-aminobutyric acid by neurons and gliacells. Biochem. Pharmacol. 24:933-938, 1975

30. Iversen, L.L.: Biochemical psychopharmacology of GABA. In: Lipton, M.A.; A. Di Mascio; K.F. Killam eds. Psychopharmacology: A generation of progress. Raven Press, New York 1978, S. 24-38

31. Krogsgaard-Larsen, P.; J. Arnt: GABA receptor agonists: Relationship between structural and biological activity in vivo and in vitro. In: Mandel, P.; F.V. De Feudis,eds. GABA biochemistry and cns function. Plenum Press, New York 1979, S. 303-321

32. Krogsgaard-Larsen, P.: Inhibitors of the GABA uptake systems. Mol. Cell. Biochem. 31:105-121, 1980

33. Kulakowski, S.: Un essai controlé du progabide chez des enfants epileptiques. In: Morselli, P.L.,ed. Epilepsy and GABA agonists. Raven Press, New York 1985, in press

34. Kuriyama, K.; P.Y. Sze: Blood-brain barrier to ^{3}H-γ-aminobutric acid in normal and amino-oxyacetic acid-treated animals. Neuropharmacology 10: 103-108, 1971

35. Kutt, H.; G. Solomon; C. Wasterlain; H. Peterson; S. Louis; R. Carruthers: Carbamazepine in difficult to control epileptic outpatients. Acta Neurol. Scand. Suppl. 60:27-32, 1977

36. Leeb-Lundberg, F.; A. Snowman; R.W. Olsen: Barbiturate receptor sites are coupled to benzodiazepine rezeptors. Proc. Nat. Acad. Sci. 77:7468-7472, 1980

37. Lippa, A.S.; J. Coupet; E.N. Greenblatt; C.A. Klepner; B. Beer: A synthetic nonbenzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors: A probe for investigating neuronal substrates of anxiety. Pharmac. Biochem. Behav. 11:99-106, 1979

38. Livingston, S.; D. Petersen: Primidone (Mysoline) in the treatment of epilepsy. New. Engl. J. Med. 254:327-9, 1956

39. Lloyd, K.G.; S. Dreksler: An analysis of (^{3}H) gamma-aminobutyric acid (GABA) binding in the human brain. Brain Res. 163:77-87, 1978

40. Lloyd, K.G.; C. Munari; P. Worms; L. Bossi and P.L. Morselli: Indications for the use of gamma-aminobutyric acid (GABA)-agonists in convulsant disorders. In: Nistico G.; R. Diperri;

H. Meinardi,eds. Epilepsy: An update on research and therapy. Alan R. Liss Inc. New York 1983, S. 285-297

41. Lloyd, K.G.; P.L. Morselli: Potential anticonvulsants: GABA receptor agonists. In: Woodbury, D.; J. Penry, C. Pippenger, eds. Antiepileptic drugs. Raven Press, New York 1982, S. 839-858

42. Loiseau, P.; L. Bossi; M. Guyot; B. Orofiamma; P.L. Morselli: Double-blind cross-over trial of progabide versus placebo in severe epilepsies. Epilepsia 24:703-715, 1983

43. Lott, J.T.; T. Coulombe; R.V. Di Paolo; E.P.Ir. Richardson; H.L. Levy: Vitamin B_6-dependent seizures: Pathology and chemical findings in brain. Neurology 28:47-54, 1978

44. Martinez-Lage, J.M.; L. Bossi; G. Morales; E. Martinez Vila; B. Orofiamma; C. Viteri: Progabide treatment in severe epilepsy: A double-blind cross-over trial versus placebo. Epilepsia 25:586-593, 1984

45. Mac Donald, R.A.; J.L. Barker: Specific antagonism of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons: A common mode of convulsant action. Neurolog. (NY) 28:325-330, 1978

46. Mac Donald, R.A.; J.L. Barker: Benzodiazepines specifically modulate GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian neurones. Nature 271:563-564, 1978

47. Mac Donald, R.A.; J.L. Barker: Enhancement of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons: A common mode of anticonvulsant action. Brain Res. 167:323-336, 1979

48. Mac Geer, P.L.; E.G. Mac Geer; J.A. Wada: Glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease and epilepsy, Neurology 21:1000-1007, 1971

49. Mathers, D.A.; J.L. Barker: (-) Pentobarbitol opens ion channels of long duration in cultured mouse spinal neurons. Science 209:507-509, 1980

50. Meldrum, B.S.: Epilepsy and γ-aminobutyric acid mediated inhibition. Int. Rev. Neurobiol. 17:1-36, 1975

51. Meldrum, B.S.; G.M. Anlezark; C.G. Ashton; R.W. Horton; M.C.B. Sawaya: Neurotransmitters and anticonvulsant drug action. In: Majkowski J.. ed. Epilepsy: Post-traumatix epilepsy. Pharmacological prophylaxis of epilepsy. Polish Chapter of ILEA, 1977, S. 139-153

52. Meldrum, B.S.: Gamma-aminobutyric acid and the search for new anticonvulsant drugs. Lancet 2:304-6, 1978

53. Meldrum, B.; R. Horton: Blockade of epileptic responses in the photosensitive baboon, by two irreversible inhibitors of GABA-transaminase, γ-acetylenic GABA and γ-vinyl GABA. Psychopharmacology 59:47-50, 1978

54. Meldrum, B.: Convulsant drugs, anticonvulsant and GABA-mediated neuronal inhibition. In: Krogsgaard-Larsen, P.; J. Scheel-Krüger; H. Kofod, eds. GABA-Neurotransmitters. Munksgaard, Copenhagen 1979, S. 390-405

55. Meldrum, B.; T. Pedley; R. Horton; G. Anlezark; A. Franks: Epileptogenic and anticonvulsant effects of GABA agonists and GABA uptake inhibitors. Brain Res. Bull. 5:685-690, 1980

56. Meldrum, B.: Mechanism of action of valproate. Brain Res. Bull. 5 (Suppl. 2): 579-584, 1980

57. Meldrum, B.: GABA-agonists as antiepileptic agents. In: Costa, E.; G. Di Chiara; G.L. Gessa, eds. GABA and benzodiazepine receptors. Raven Press, New York 1981, S. 207-217

58. Meldrum, B.: Pharmacology of GABA. Clin. Neuropharm. Vol. 5, No. 3: 293-316, 1982

59. Morselli, P.L.; L. Bossi; J.F. Henry; E. Zarifian; G. Bartholini: On the therapeutic action of SL 76002, a new GABA minetic agent: Preliminary observations in neuropsychiatric disorders. Brain Res. Bull. 5 (suppl. 2): 411-4, 1980

60. Munari, C.; V. Rovei; K. Lloyd; J. Talairach; M. Sanjuan; C. Vedrenne; J. Bancaud; P.L. Morselli: Neuropharmacological and neurochemical observations in epileptic patients undergoing neurosurgery. Abstract 11th Epilepsy International Symposium. Firenze, Italy, September 30-October3, p. 138, 1979

61. Naquet, R.; B.S. Meldrum: Photogenic seizures in baboons. In: Purpura D.P.; J.K. Penry; D.B. Tower; D.M. Woodbury; R.D. Walter, eds. Experimental models of epilepsy. Raven Press, New York 1972, S. 373-406

62. Oepen, H.: Paroxysmale Störungen bei der Huntingtonschen Chorea. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 204: 245-261, 1963

63. Olsen, R.W.; F. Lee-Lundberg: Convulsant and anticonvulsant drug binding sites related to GABA regulated chloride in channels. In: Costa E.; G. Di Chiara; G.L. Gessa, eds. GABA and benzodiazepine receptors. Raven Press, New York 1981, S. 93-102

64. Orlowski, M.; D.F. Reingold, M.E. Stanley: D- and L-stereoisomers of allylglycine: Convulsive action and inhibition of brain L-glutamate decarboxylase. J. Neurochem. 28:349-353, 1977

65. Pedley, T.A.; R.W. Horton; B.S. Meldrum: Electroencephalographic and behavioural effects of a GABA agonist (muscimol) on photosensitive epilepsy in the baboon, Papio papio. Epilepsia, 20:409-416, 1979

66. Perry, T.L.; S. Hansen; J. Kennedy; J.A. Wada; G.B. Thompson: Amino acids in human epileptogenic foci. Arch. Neurol. 32:752-754, 1975

67. Perry, T.L.; S.J. Kish; J. Buchanan; S. Hansen: γ-Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. Lancet I: 237-239, 1979

68. Petersen, H.R.; J. Jensen; M. Dam: THIP, a single blind controlled trial in patients with epilepsy. Acta Neurol. Scand. 67:114-117, 1983

69. Pinto, O.; M. Polikar; P. Loustalot: Die klinische Prüfung von Lioresal in der Übersicht. In: Birkmayer, W. (Hrsg.). Aspekte der Muskelspastik. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, S. 192-207, 1972

70. Ribak, C.E.; A.B. Harris; J.E. Vaughn; E. Roberts: Inhibitory, GABA ergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy. Science 205: 211-214, 1979

71. Richens, A.: Results of phenytoin quality control scheme. In: Schneider, H.; D. Janz; C. Gardner-Thorpe; H. Meinardi; A.L. Sherwin, eds. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Springer, Berlin 1975, S. 293

72. Rodin, E.A.; C.S. Rim; P.M. Rennick: The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: Results of a double-blind study. Epilepsia 15:547-61, 1974

73. Sachs, L.: Angewandte Statistik. Springer, Berlin 1974, S. 244-246; 309-311; 288 ff

74. Schechter, P.J.; Y. Tranier; M.J. Jung; P. Böhlen: Audiogenic seizure protection by elevated brain GABA concentration in mice: Effects of γ-acetylenic GABA and γ-vinyl GABA, two irreversible GABA-T inhibitors. Eur. J. Pharmacol. 45:319-328, 1977

75. Schmidt, D.: Behandlung der Epilepsien, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York 1984, S. 112, S. 160-168

76. Schmidt, D.: Pharmakotherapie von Epilepsien - Aktuelle Fragen und Kontroversen. Fortschr. Neurol. 51:363-386, 1983

77. Schmidt, D.: Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex-partial seizures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 45:1119-1124, 1982

78. Schmidt, D.: Bedingungen der Pharmakoresistenz von Epilepsien mit komplexen fokalen Anfällen. Habilitationsschrift 1982, Freie Universität Berlin

79. Schmidt, D.: Adverse effects of antiepileptic drugs. Raven Press, New York 1982, S. 125-144

80. Schmutz, M.; H.-R. Olpe; W.P. Koella: Central actions of valproate sodium. J. Pharm. Pharmacol. 31:413-414, 1979

81. Schousboe, A.; P. Thorbek; L. Hertz; P. Krogsgaard-Larsen: Effects of GABA analogues of restricted conformation on GABA transport in astrocytes and brain cortex slices and on GABA receptor binding. J. Neurochem. 33:181-189, 1979

82. Shorvon, S.D.; E.H. Reynolds: Unnecessary polypharmacy for epilepsy. Br. Med. J. 1:1635-7, 1977

83. Shorvon, S.D.; A.W. Galbraith; M. Laundy; L. Vydelingum; E.H. Reynolds: Monotherapie for epilepsy. In: Johannessen S.J.; P.L. Morselli; C.E. Pippenger; A. Richens; D. Schmidt; H. Meinardi, eds. Antiepileptic Therapy: Advances in drug monitoring. Raven Press, New York 1980, S. 213-20

84. Shoulson, J.; D. Goldblatt; M. Charlton; R.J. Joynt: Huntington's disease: Treatment with muscimol, a GABA-mimetic drug. Ann. Neurol. 4: 279-284, 1978

85. Shoulson, J.; R. Kartzinel; T.N. Chase: Huntington's disease: Treatment with dipropylacetic acid and gamma-aminobutyric acid. Neurology 26: 61-63, 1976

86. Simon, D.; J.K. Penry: Sodium di-N-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy: A review. Epilepsia 16:549-573, 1975

87. Sloper, J.J.; P. Johnson; T.P.S. Powell: Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: A possible cause of epilepsy. Brain Res. 198:204-209, 1980

88. Straughan, D.W.: Convulsant drugs. Amino-acid-antagonism and central inhibition. Neuropharm. 13: 495-508, 1974

89. Takeuchi, A.; N. Takeuchi: A study of the action of picrotoxin on the inhibitory neuromuscular junction of the crayfish. J. Physiol. (London) 205:377-391, 1969

90. Tamminga, C.A.; J.W. Crayton; T.N. Chase: Muscimol: GABA agonist therapy in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 135:746-747, 1978

91. Tapia, R.: The role of γ-aminobutyric acid metabolism in the regulation of cerebral excitability. In: Myers, R.D.; R.R. Drucker-Colin, eds. Neurohumoral coding of brain function. Plenum Press, New York 1974, S. 3-26

92. Tower, D.B.: The administration of GABA to man: Systemic effects and anticonvulsant action. In: Roberts, E., ed. Inhibition in the nervous system and GABA. Pergamon Press, Oxford 1960, S. 562-578

93. Tower, D.B.: The neurochemistry of convulsive states. In: Folch-Pi, J., ed. Chemical pathology of the nervous system. Pergamon Press, Oxford 1961, S. 307-344

94. Tower, D.B.: GABA and seizures: Clinical correlates in man. In: Roberts, E.; T.N. Chase; D.B. Tower, eds. GABA in nervous system function. Raven Press, New York 1976, S. 461-478

95. Tursky, T.; M. Lassanova; M. Sramka; P. Nadvornik: Formation of glutamate and GABA in epileptogenic tissue from human hippocampus in vitro. Acta Neurochir. 23:111-118, 1976

96. Van der Linden, G.J.; H. Meinardi; J.W.A. Meijer; L. Bossi; C. Gomeni: A double-blind cross-over trial with progabide (SL 76002) against placebo in patients with secondary generalized epilepsy. In: Dam, M.; L. Gram; J.K. Penry, eds. Advances in epileptology. Raven Press, New York, S. 141-4, 1981

97. Van Gelder, N.M.; A.L. Sherwin; T. Rasmussen: Amino acid content of epileptogenic human brain: Focal versus surrounding regions. Brain Res. 40: 385-393, 1972

98. Wolf, P.; H.L. Haas: Effects of diazepines and barbiturates on hippocampal recurrent inhibition. Arch. Pharmacol. 299:211-218, 1977

99. Wood, J.H.; B.S. Glaeser; T.A. Hare; J. Sode; B.R. Brooks; J.M. van Buren: Cerebrospinal fluid GABA reductions in seizure patients evoked by cerebellar surface stimulation. J. Neurosurg. 47:582-589, 1977

100. Wood, J.H.; T.A. Hare; B.S. Glaeser; J.C. Ballenger; R.M. Post: Low cerebrospinal fluid γ-aminobutyric acid content in seizure patients. Neurology 29:1203-1208, 1979

101. Yokoyama, N.; B. Ritter; A.D. Neubert: 2-Arylpyrazolo (4.3c) quinolin-3-ones: Novel agonist, partial agonist, and antagonist of benzodiazepines. J. Med. Chem. 25:337-339, 1982

Danksagung

Für die Vergabe des Themas und die fruchtbaren Anregungen im weiteren Verlauf der Arbeit danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dieter Schmidt sowie dem Leiter der Abteilung für Neurologie, Herrn Prof. Dr. med. Dieter Janz.

Ganz besonders möchte ich Frau Ilse Einicke für ihre immer freundlich gewährte tatkräftige Unterstützung sowie dem Personal der Neurologischen Poliklinik für die gute Zusammenarbeit während des klinischen Teils der Arbeit danken.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 23. August 1952 als Sohn des Angestellten Jürgen Utech und seiner Frau Charlotte, geborene Lüdtke, in Cuxhaven geboren.

1959 - 1963	Grundschulausbildung in Bremerhaven
1963 - 1971	Am Wilhelm-Raabe-Gymnasium in Bremerhaven und am Fördegymnasium in Flensburg
1971	Abitur
Oktober 71 - Dezember 71	Studium an der Pädagogischen Hochschule Flensburg
1972 - 1974	Zeitsoldat im Sanitätsdienst der Bundeswehr
1974 - April 77	Helfer im Stationsdienst in der Diakonissenanstalt Flensburg, Tätigkeitsbereich: Intensivstation und Dialysestation
April 77	Einschreibung an der Freien Universität Berlin für das Studium der Humanmedizin
März 79	Ärztliche Vorprüfung
März 81	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12.11.1981	Geburt meines Sohnes Lars Henrik Utech
März 83	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
22.07.1983	Eheschließung mit Sibylle Kassel, geboren am 13. März 1956 in Neunkirchen/Saar
18.02.1984	Geburt meines zweiten Sohnes Dirk Christopher Utech
Mai 84	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen